



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0004

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. med. N. Zöllner

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKUNG VON ALLOPURINOL
UND THIOPURINOL, EINEM SULFHYDRILDERIVAT DES ERSTEREN NACH
EINMALIGER GABE AUF DIE HARNSÄURE-PLASMASPIEGEL, DIE RENALE
HARNSÄURE-AUSSCHIEDUNG, DIE AUSSCHIEDUNG DER OXYPURINE XAN-
THIN UND HYPOXANTHIN SOWIE DIE OROTSÄURE-AUSSCHIEDUNG.

(Untersuchungen an acht Versuchspersonen unter kontrollier-
ten Ernährungsbedingungen mit konstantem Puringehalt der
Nahrung mittels Standard- und modifizierter Formel-Diät aus
industriellen Fertiggerichten und flüssiger Formel-Diät un-
ter oraler Zulage von 4 Gramm RNA aus Hefe).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

H U B E R T S C H Ö N

aus Wegscheid

München 1977

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. N. Zöllner

Mitberichterstatter: Doz. Dr. med. W. Gröbner

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1. 12. 1977



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methodik	5
I. Versuchspersonen	5
II. Übersicht über den zeitlichen Versuchsablauf	5
III. Versuchsdurchführung	6
1. Blutentnahme	6
2. Sammlung des Urins	9
3. Diät	13
a) Ermittlung des individuellen Kalorienbedarfs	13
b) Standarddiät	13
c) Modifizierte Formel-Diät	23
ca) Industrielle Fertiggerichte	23
cb) Vollkornbrot	28
cc) Halbflüssige Formel-Diät	28
4. Körpergewichtskontrolle	33
5. Purinbelastung	33
6. Harnsäuresynthesehemmer	35
7. Beeinflussende Pharmaka	37
IV. Bestimmung der Primärparameter	38
1. Bestimmung der Harnsäurekonzentrationen im Serum und im Urin	38
a) Allgemeines	38
b) Methodik und Prinzip	38
c) Zur Bestimmung verwendete bzw. zubereitete Lösungen	40
d) Vorversuch	41
e) Durchführung der Harnsäurebestimmung	43
f) Berechnung	44
g) Eichkurve	46
2. Kreatininbestimmung	49
3. Orotsäurebestimmung	49
a) Methodik und Prinzip	49
b) Benötigte Reagenzien	49

II

	Seite
c) Durchführung der Bestimmung	50
ca) Vorbemerkungen	50
cb) Standardmethode	50
cc) Photometrische Messung	51
cd) Berechnung	51
d) Eichkurve für Orotsäure	52
4. Bestimmung der Oxypurine Xanthin und Hypoxanthin	
im Urin	53
a) Allgemeines	53
b) Prinzip	56
c) Benötigte Reagenzien	56
d) Durchführung	58
da) Bereits vorhandene Harnsäure	58
db) Gesamte Harnsäure und Oxypurine	59
V. Bestimmung der abgeleiteten Größen	60
VI. Hilfsmittel für die Versuchsdurchführung	62
C. Ergebnisse	64
I. Messung der Eigenextinktion der zu untersuchenden	
Substanzen Allopurinol und Thiopurinol	64
1. Eigenextinktion von Thiopurinol	64
2. Eigenextinktion von Allopurinol	71
II. Bestimmungen im Serum	74
1. Verhalten der Harnsäurekonzentrationen	74
a) Gruppe Allopurinol	74
b) Gruppe Thiopurinol	78
c) Vergleich zwischen beiden Gruppen	79
2. Kreatininkonzentrationen im Plasma	80
III. Bestimmungen im Urin	81
1. Urinvolumina	81
2. Harnzeitvolumina	85
3. Harnsäurekonzentrationen im Urin	85
4. Renale Harnsäureausscheidung	85
a) Vorbemerkung	85
b) Gruppe Allopurinol	90
c) Gruppe Thiopurinol	114

	Seite
5. Harnsäureclearance	116
6. Harnsäureclearance bezogen auf glomeruläres Filtrat (%)	122
7. Kreatininausscheidung im Urin	127
8. Glomeruläre Filtrationsrate mittels endogener Kreatininclearance	135
9. Orotsäureausscheidung im Urin	139
10. Renale Oxypurinausscheidung	157
a) Gruppe Allopurinol	164
b) Gruppe Thiopurinol	164
 D. Diskussion	
I. Harnsäurekonzentrationen im Serum	166
1. Vorbemerkung	166
2. Serumharnsäurekonzentration unter freigewählter Kost	166
3. Serumharnsäurekonzentrationen unter RNS-Bela- stung	167
4. Harnsäurekonzentrationen unter Gabe der Synthe- sehemmer	169
a) Gruppe Allopurinol	169
b) Gruppe Thiopurinol	172
5. Kreatininkonzentrationen im Serum	174
II. Ergebnisse der Urinuntersuchungen	174
1. Urinvolumina und Harnsäurekonzentrationen	174
2. Renale Harnsäureausscheidung	175
a) Vorbemerkung	175
b) Harnsäureausscheidung unter freigewählter Kost ohne RNS-Belastung	175
c) Harnsäureausscheidung unter Belastung mit 4 Gramm RNS / die	177
d) Harnsäureausscheidung nach einmaliger Gabe der Synthesehemmer (300 mg Allopurinol bzw. Thiopurinol)	177
3. Harnsäureclearance	182

	Seite
4. Harnsäureclearance in Prozent des glomerulären Filtrates	183
5. Kreatininausscheidung im Urin	183
6. Kreatininclearance	184
7. Orotsäureausscheidung im Urin	184
a) Vorbemerkung	184
b) Orotsäureausscheidung unter Ausgangsbedingungen	184
c) Orotsäureausscheidung unter Diät und 4 Gramm RNS	185
d) Orotsäureausscheidung unter einmaliger Gabe der Synthesehemmer	185
da) Allopurinol	185
db) Thiopurinol	186
8. Renale Oxypurinausscheidung	187
a) Versuchsperson 1 (Gruppe Allopurinol)	187
b) Versuchsperson 2 (Gruppe Thiopurinol)	189
III. Statistische Auswertung der Ergebnisse	191
IV. Diskussion der Wirkungsmechanismen	202
1. Pyrimidinbiosynthese	202
2. Purinmetabolismus	202
3. Allopurinol	206
a) Wirkung auf den Pyrimidinmetabolismus	206
b) Wirkung auf den Purinmetabolismus	207
4. Wirkung von Thiopurinol	210
5. Vergleich zwischen Allopurinol und Thiopurinol	212
E. Zusammenfassung	214
F. Literaturverzeichnis	216

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle		Seite
Nr. 1	Laufende Nummer, Name, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Standardisierungsfaktor, Plasmaharnsäurespiegel vor purinfreier Diät ohne RNS-Zulage sowie Zugehörigkeit zur Untersuchungsgruppe Allopurinol (= A) bzw. Thiopurinol (= T) der 8 Versuchspersonen	7
Nr. 2	Laufende Nummer der Versuchspersonen, Name, Grundumsatz (in Kcal / m ² / h) sowie Grundumsatz (Kcal / 24 h / VP) und Arbeitsumsatz (in Kcal / VP / 24 h)	11
Nr. 3	Standarddiät mit individueller Korrektur der Kaloriengrundstufen	12
Nr. 4	Aufgliederung der Korrekturfaktoren Schokolade, Zwieback und Milch nach den 3 Grundnahrungsstoffen	19
Nr. 5	Aufgliederung der Eiweißanteile in der korrigierten Standarddiät	20
Nr. 6	Aufgliederung der korrigierten Standarddiät nach ihren Fettanteilen	21
Nr. 7	Aufgliederung der Kohlenhydratanteile der korrigierten Standarddiät sowie Gehalt an Purin-N in mg	22
Nr. 8	Industrielle Fertiggerichte: Speiseplan und Analyse	24

VI

Tabelle		Seite
Nr. 9	Industrielle Fertiggerichte: Speiseplan und Analyse	25
Nr. 10	Industrielle Fertiggerichte: Speiseplan und Analyse	26
Nr. 11	Grundrezept und Zusammensetzung des Müsli. Grobanalyse des Vollkornbrottes	27
Nr. 12	Individuelle Aufgliederung des Arbeitsumsatzes der 8 Versuchspersonen in die drei Komponenten der modifizierten Formel-Diät	29
Nr. 13	Aufgliederung des Arbeitsumsatzes individuell für die 8 Versuchspersonen sowie in einer Wochenübersicht für den Durchschnitt der Versuchspersonen in die drei Komponenten der modifizierten Formel-Diät	30
Nr. 14	Modifizierte Formeldiät: Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratanteile in Gramm und Kilokalorien im Mittel pro Versuchsperson an sieben Tagen sowie im Wochenmittel mit prozentualer Verteilung, Standardabweichung und mittlerem Fehler	32
Nr. 15	Gewicht (in kg) von 8 Versuchspersonen an 14 Versuchstagen	34
Nr. 16	Purin-N-Zufuhr pro Tag und Versuchsperson	36
Nr. 17	Meßwerte zu Abbildung III (Harnsäureabbau: Extinktionsänderung nach Uricasezusatz)	41
Nr. 18	Meßwerte für die Eichkurve zur Harnsäurebestimmung nach Zöllner	47

VII

Tabelle		Seite
Nr. 19	Extinktionswerte für Orotsäure zur Aufstellung einer Eichkurve	54
Nr. 20	Eigenextinktionen von Thiopurinol-Lösungen in aqua dest. und Glycinpuffergebrauchslösung (jeweils 3 Konzentrationen: 1; 0,1; und 0,01 mg / 100 ml) bei Wellenlängen zwischen 250 und 350 nm	65
Nr. 21	Eigenextinktion von Thiopurinol-Lösungen in isoton. Kochsalzlösung und Seronormverdünnung (jeweils 3 Konzentrationen) bei Wellenlängen zwischen 250 und 350 nm	66
Nr. 22	Eigenextinktion von Allopurinol in aqua dest. 4 Konzentrationen: 2; 1; 0,1; 0,01 mg / 100 ml) bei Wellenlängen zwischen 190 und 320 nm	72
Nr. 23	Harnsäurekonzentrationen im Plasma (mg / 100 ml)	75
Nr. 24	Kreatininkonzentrationen im Plasma (mg / 100 ml)	82
Nr. 24 a	Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler der Kreatininkonzentrationen im Plasma der Versuchspersonen 1 - 8. Linke Hälfte: Berechnung aus der Zahl der jeweils meßbaren Werte. Rechte Hälfte: Berechnung unter Annahme des Mittelwertes aus den benachbarten Messungen für die lipämischen Seren	83
Nr. 25	Urinvolumina (ml) bei 8 Versuchspersonen	86
Nr. 26	Harnzeitvolumina (standardisiert)	87

VIII

Tabelle		Seite
Nr. 26 a	Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler der Harnzeitvolumina (ml / min standardisiert auf eine Normkörperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$) für die einzelnen Versuchspersonen	88
Nr. 27	Harnsäurekonzentrationen im Urin (mg / 100 ml)	89
Nr. 28	Harnsäureausscheidungen während der Sammelperioden	91
Nr. 28 a	Standardabweichungen sowie mittlere Fehler zur Tabelle: Harnsäureausscheidung während der Sammelperioden in mg	92
Nr. 29	Harnsäureausscheidung an 9 Versuchstagen (mg / 24 h)	95
Nr. 30	Harnsäureausscheidung während der Sammelperioden (mg / 1 h)	102
Nr. 31	Harnsäure-Clearance (ml / min)	117
Nr. 31 a	Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler der Harnsäure-Clearance für die einzelnen Versuchspersonen	118
Nr. 32	Harnsäure-Clearance bezogen auf glomeruläres Filtrat (%)	123
Nr. 32 a	Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler der Harnsäure-Clearance (bezogen auf das glomeruläre Filtrat in %) für die einzelnen Versuchspersonen	124

Tabelle		Seite
Nr. 33	Kreatininkonzentrationen im Urin (mg / 100 ml)	128
Nr. 34	Kreatininausscheidung an 9 Versuchstagen (g / 24 h)	129
Nr. 34 a	Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler zur Tabelle: Kreatininausscheidung an 9 Versuchstagen in g / 24 h für alle 8 Versuchspersonen	130
Nr. 35	Kreatininausscheidung (Gramm) während der Sammelperioden	131
Nr. 35 a	Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler aus Tabelle 35 für alle 8 Versuchspersonen	132
Nr. 35 b	Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler aus Tabelle 35 für die einzelnen Versuchspersonen	133
Nr. 36	Kreatinin-Clearance (ml / min)	136
Nr. 36 a	Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler aus Tabelle 36 für die einzelnen Versuchspersonen	137
Nr. 37	Orotsäurekonzentrationen in mg / 100 ml während der Urin-Sammelperioden	141
Nr. 38	Orotsäureausscheidung während der 16 Urinsammelperioden in mg / Periode bei 5 Versuchspersonen	142

Tabelle	Seite
Nr. 39 · Orotsäureausscheidung von 5 Versuchspersonen an 9 Versuchstagen in mg / 24 h	143
Nr. 40 Orotsäureausscheidung in Mikrogramm / 1 h während der Sammelperioden (sowie gemittelt für 24 h an den unterteilten Tagen) bei 2 Ver- suchspersonen der Gruppe Allopurinol mit Sum- men, Mittelwert, Standardabweichung und middle- rem Fehler	149
Nr. 41 Orotsäureausscheidung in Mikrogramm / 1 h während der Sammelperioden (sowie gemittelt für 24 h an den unterteilten Tagen) bei 3 Versuchs- personen der Gruppe Thiopurinol mit Summen, Mittelwerten, Standardabweichungen und middle- ren Fehlern	150
Nr. 42 Konzentrationen und Ausscheidungen von Oxypu- rinen im Urin bei Versuchsperson 1 (Gruppe Allo- purinol)	158
Nr. 43 Konzentrationen und Ausscheidung von Oxypuri- nen im Urin bei Versuchsperson 2 (Gruppe Thio- purinol)	159
Nr. 44 Vergleich der prozentualen Senkung der Serum- Harnsäurekonzentration n Stunden nach Gabe von Allopurinol bzw. Thiopurinol	171

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung		Seite
I	Übersicht über den zeitlichen Versuchsablauf	8
II	Absorptionsspektrum der Harnsäure und des Abbauproduktes Allantoin nach Zöllner	39
III	Harnsäureabbau: Extinktionsänderung nach Uri-casezusatz	39
IV	Schema zur Harnsäurebestimmung	42
V	Eichkurve zur Harnsäurebestimmung nach Zöllner	48
VI	Eichgerade zur Grottsäurebestimmung	55
VII	Absorptionsspektrum von Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure	57
VIII	Extinktionszunahme nach Zugabe von Xanthin-oxidase durch Umwandlung der Oxypurine in Harnsäure	57
IX	Eigenextinktion von Thiopurinol in aqua dest.	67
X	Eigenextinktion von Thiopurinol in Glycinpuffergebrauchslösung	68
XI	Eigenextinktion von Thiopurinol in isoton. Kochsalzlösung	69
XII	Eigenextinktion von Thiopurinol in Seronorm-Verdünnung	70
XIII	Eigenextinktion von Allopurinol in aqua dest.	73
XIV	Einzelwerte der Harnsäurekonzentrationen im Plasma (in mg / 100 ml)	76
XV	Mittlere Harnsäure-Plasmakonzentrationen bei der Gruppen	77
XVI	Verhalten der mittleren Serum-Kreatininspiegel	84

XII

Abbildung	Seite
XVII	Ausgeschiedene Harnsäure (mg) während einer Sammelperiode der mit Allopurinol bzw. Thio- purinol behandelten Versuchspersonen 93
XVIII	Harnsäureausscheidung (mg / die) von Versuchs- personen, die mit Allopurinol bzw. mit Thio- purinol behandelt wurden, aufgetragen gegen die Zeit 96
XIX	Mittelwerte der renalen Harnsäureausscheidung in mg / 24 h an 9 Versuchstagen 97
XX bis XXIII	Harnsäureausscheidung in mg / 24 h in Einzel- darstellungen für die 8 Versuchspersonen 98, 99, 100, 101
XXIV	Harnsäureausscheidung (mg / h) in Abhängigkeit von der Versuchszeit 103
XXV	Mittelwerte der Harnsäureausscheidung in mg / 1 h in der Gruppe Allopurinol während der Sam- melperioden 104
XXVI	Mittelwerte der Harnsäureausscheidung in mg / 1 h während der Sammelperioden in der Gruppe Thiopurinol 105
XXVII bis XXXIV	Harnsäureausscheidung in mg / 1 h während der Sammelperioden bei den einzelnen Versuchsper- sonen 106 - 113
XXXV	Harnsäure-Clearance (ml / min) vor und nach Gabe von Allopurinol bzw. Thiopurinol in Ab- hängigkeit von der Zeit 119
XXXVI	Mittlere Harnsäure-Clearance (ml / min) in der Gruppe Allopurinol 120
XXXVII	Mittlere Harnsäureclearance (ml / min) in der Gruppe Thiopurinol 121
XXXVIII	Harnsäure-Clearance in Prozent des glomeru- lären Filtrates aufgetragen gegen die Zeit 125

Abbildung		Seite
IXL	Harnsäure-Clearance in Prozent des glomerulären Filtrates. Mittelwert beider Gruppen	126
XL	Kreatinin-Clearance (ml / min)	138
XLI bis XLV	Orotsäureausscheidung in mg / 24 h mit Mittelwert an den unterteilten Tagen für die einzelnen Versuchspersonen	144 - 148
XLVI	Orotsäureausscheidung (Mikrogramm / h) in Abhängigkeit von der Zeit	151
XLVII bis LI	Orotsäureausscheidung in Mikrogramm / 1 h während der Sammelperioden sowie an den Versuchstagen für die einzelnen Versuchspersonen	152 - 156
LII	Xanthinkonzentrationen (mg / 100 ml)	160
LIII	Xanthin (mg / 100 ml / h) in Abhängigkeit von der Versuchszeit	161
LIV und LV	Oxypurinausscheidung in mg / 1 h bei Versuchsperson 1 und 2	162 - 163
LVI	Pyrimidinsynthese	203
LVII	Purinstoffwechsel	204

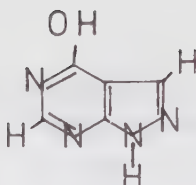
Verzeichnis der Übersichten

Übersicht		Seite
A	Allgemeine Diätanweisungen zur Ernährungsstudie mit Standarddiät	14
B	Beispiel für Diätplan A (niedrigere Kalorienstufe, Basis 2.370 Kcal)	16
C	Beispiel für Diätplan B (höhere Kalorienstufe, Basis 3.200 Kcal)	17
D	Vergleich der Mittelwerte und der Streubereiche der Harnsäurekonzentrationen im Serum mit den Werten anderer Autoren	168
E	Maximale Harnsäurekonzentrationen im Serum unter RNS-Belastung bei verschiedenen Autoren	170
F	Senkung der Serumharnsäurekonzentration unter Gabe der Synthesehemmer Allopurinol bzw. Thiopurinol. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren	173
G	Vergleich der renalen Harnsäureausscheidung der eigenen Versuchspersonen zu Versuchsbeginn unter freigewählter Kost ohne RNS-Zulage mit den Werten anderer Autoren	176
H	Anstieg der Harnsäure-Ausscheidung unter RNS-Belastung im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren	178
I	Ergebnisse anderer Autoren für die renale Harnsäureausscheidung vor und unter Verabreichung von Synthesehemmern	179
K	Renale Oxypurinausscheidung in mg / 24 h mit und ohne Synthesehemmer im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren	188

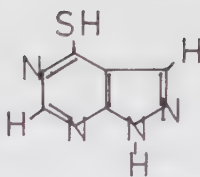
VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKUNG VON ALLOPURINOL UND THIO-
PURINOL, EINEM SULFHYDRILDERIVAT DES ERSTEREN NACH EINMALIGER GABE AUF
DIE HARNSÄURE-PLASMASPIEGEL, DIE RENALE HARNSÄURE-AUSSCHIEDUNG, DIE
AUSSCHIEDUNG DER OXYPURINE XANTHIN UND HYPOXANTHIN SOWIE DIE OROTSÄURE-
AUSSCHIEDUNG

A. Einleitung: Zielsetzung

Die Einführung von Allopurinol, einem Isomeren des im Körper vorkommenden Hypoxanthin als Harnsäuresynthesehemmer (Hemmung der Xanthinoxidase) (durch RUNDIES et. al. 1963 (67) und durch ZÖLLNER 1966 in Deutschland (89)), brachte einen entscheidenden Fortschritt in der medikamentösen Therapie der Gicht. Insbesondere war es dadurch möglich geworden, die Kontraindikationen für die Anwendung von Uricosurica (vgl. z.B. SCHILLING 1971 (69)) wie etwa eine Nephrolithiasis, deren ungünstige Wirkung bei bestehendem Nierenschaden im Sinne einer Gichtniere, excessive Hyperuricämie mit Harnsäurespiegeln über 10 mg/100 ml und Hyperuraturie, z.B. bei Hyperexcretoren, wirkungsvoll zu umgehen. Einige zum Teil noch ungeklärte Nebenwirkungen des Allopurinols bestehen in einer Xanthin-Nephropathie (ABLING et. al. 1972 (1)) und den Wechselwirkungen mit dem Pyrimidinstoffwechsel (Orotacidurie, FOX et. al. 1970 (27), ZÖLLNER et. al. 1971 (93), GRIEBSCHE, A., ZÖLLNER, N. 1975 (37a)). Dies gab Anregung, die klinische Verwendbarkeit anderer Derivate des Allopurinols zu überprüfen. Vor allem die Verfügbarkeit seiner Thioabkömmlinge, wie sie von ELION et.al. 1962 (23) beschrieben worden waren, bot die Möglichkeit, verschiedene Derivate näher zu untersuchen. Diese Untersuchungen hatten sich in letzter Zeit auf das SH-Derivat Thiopurinol, einen Mercaptoabkömmling mit Ersatz der OH-Gruppe am C₄ Atom des Allopurinolmoleküls durch eine SH-(thiol)-Gruppe, konzentriert.



- 2 -



ALLOPURINOL

THIOPURINOL

Nach den oben angeführten Seiteneffekten des Allopurinols war es klar, daß weitere Untersuchungen des Thiopurinols unter spezieller Berücksichtigung seiner Wirkung gerade auf die Xanthin (X), Hypoxanthin (HX) und die Orotsäureausscheidung erfolgen mußten.

Bisherige Untersuchungen von DELBARRE et. al. 1968 (18) zeigten an Mäusen, daß die Toxizität von Thiopurinol (bei einer Vertrauensgrenze von 95 %) um den Faktor 2,16 kleiner ist als diejenige von Allopurinol. Ferner kamen die Autoren in einer Versuchsreihe mit 56 Gichtpatienten zu dem Ergebnis, daß Thiopurinol ein in seiner Wirksamkeit durchaus mit Allopurinol vergleichbarer Harnsäuresynthesehemmer ist, der zudem im allgemeinen eine gute Verträglichkeit aufweist. Einen entscheidenden Unterschied jedoch konnten sie im Vergleich zur Wirkung von Allopurinol aufzeigen: Thiopurinol führte zwar rasch und zuverlässig zum Absinken der Harnsäurespiegel in Urin und Serum (wie Allopurinol); dies ging jedoch nicht mit einem entsprechenden Anstieg der Oxypurinspiegel (Xanthin und Hypoxanthin) einher! (Im Gegensatz zu Allopurinol). Hieraus leitete man den Schluß ab, daß im Falle des Thiopurinol die Hemmung der Xanthinoxidase nicht den ausschlaggebenden Angriffspunkt für dessen Wirkung als Harnsäuresynthesehemmer darstellt.

Untersuchungen von SERRE et. al. 1970 (73) an 50 erfolgreich mit Thiopurinol behandelten Gichtpatienten konnten diese Befunde noch weiter erhärten. Das Fehlen einer Xanthinurie und jeglicher Wirkung auf den Pyrimidinstoffwechsel in Form einer Orotidin- oder Orotacidurie nach 400 mg Thiopurinol / Tag konnten auch GRAHAME et. al. 1973 (32) nachweisen. Wie bereits DELBARRE et. al. 1968 (18) konnten auch diese Autoren über das Ausbleiben der Thiopurinolwirkung bei völliger

(oder teilweise) HGPRTase (= Hypoxanthin-guanin-Phosphoribosyltransferase) Mangel berichten. Man schloß daraus, daß die Wirkungsweise von Thiopurinol die eines "synthetischen" Nucleotids sei, welches durch Hemmung der 5-Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase wirkt und erfordert, daß die Substanz durch das Enzym HGPRTase ribophosphoryliert wird. Dies würde auf eine eventuelle Gewebeinkorporation der Substanz hindeuten, was jedoch GRAHAME et. al. 1973 (32) durch Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Material am Schwein ausschließen konnten.

Einen weiteren Schritt bei der Erforschung des komplizierten Wirkungsmechanismus von Allo- und Thiopurinol, speziell auf die de novo Biosynthese der Harnsäure, stellten sodann die Untersuchungen von AUSCHER et. al. 1973 (4) dar. Sie verglichen den Einfluß von Allopurinol und Thiopurinol auf die Urinausscheidung der Oxypurine Xanthin und Hypoxanthin mit der Bildungsrate von deren Ribonucleotiden in vitro bei verschiedenen Enzymmangelerkrankungen. (HGPRTase-Mangel, APTase (= Adeninphosphoribosyltransferase)-Mangel und Xanthinurie).

Da jedoch all diese bisher vom Menschen vorliegenden Daten z. T. an vorbehandelten Patienten (GRAHAME 1973 (32)) z.T.! ohne Kontrolle der exogenen Purin- und Pyrimidinzufuhr oder nur an Einzelfällen erhoben waren, schien es angezeigt, bei unserer vergleichenden pharmakologischen Studie über Allopurinol und Thiopurinol exakt definierte Ernährungsbedingungen zugrunde zu legen. Wie wichtig zur reproduzierbaren Erfassung von quantitativen, exakten Daten des Purinstoffwechsels die Kontrolle der Ernährungsbedingungen ist, haben GRIEBSCH und ZÖLLNER 1970 (33), 1971 (34) und 1974 (35) sowie ZÖLLNER, GRIEBSCH und GRÖBNER 1972 (91) dargelegt. Die Autoren weisen hier den erheblichen Einfluß von Nahrungspurinen auf den Harnsäurespiegel im Plasma und die Harnsäureausscheidung im Urin nach. Durch Belastung mit verschiedenen Purinquellen (RNA, DNA, 5-AMP, 5-GMP sowie Algen als purinreicher Eiweißquelle) ließ sich der begrenzte Aussagewert von Lebensmitteltabellen hinsichtlich der Angaben über den Puringehalt demonstrieren, insofern als die Art der jeweiligen Purinquelle als entscheidend für die Größe des Einflusses auf den Harnsäurestoffwechsel erkannt wurde. Ferner wird in einem Vergleich zwischen Standard- und

Formel-Diät der Beweis erbracht, daß unter Formel-Diät die Verteilung der Einzelwerte um den Mittelwert enger wird als unter Standard-Diät. (Dies gilt sowohl für Gruppen von Versuchspersonen (Querschnitt) wie auch für die Werte einer Versuchsperson (Längsschnitt)). Die kleineren Werte für die in Bezug auf den Mittelwert standardisierte Streuung ermöglichen die Erkennung auch kleiner Effekte im Formel-Diätversuch, Änderungen, die unter der größeren Streuung der Standard-Diät nicht erkennbar wären. Für die Praxis einer kontrollierten Studie ergibt sich hiermit die Konsequenz, daß die Zahl der Versuchspersonen - bei gleicher Aussagekraft - umso kleiner sein kann, je exaktere Ernährungsbedingungen zugrunde gelegt werden.

In der vorliegenden Arbeit gingen wir daher der Frage nach, wie sich unter den Bedingungen eines zweiwöchigen Ernährungsexperiments bei konstanter Zufuhr der Nucleinsäuren die hier in Frage stehenden Parameter des Harnsäurestoffwechsels, speziell Plasmaspiegel und renale Harnsäureausscheidung, aber auch die Ausscheidung der Oxypurine (Xanthin (X) und Hypoxanthin (HX) sowie die Orotsäureausscheidung nach einer einmaligen Gabe von 300 mg Allopurinol bzw. Thiopurinol verhalten.

B. Methodik

I. Versuchspersonen

Für den Ernährungsversuch stellten sich acht gesunde Versuchspersonen (= VP) (6 männliche - 2 weibliche) im Durchschnittsalter von 25 (20 - 36) Jahren zur Verfügung. Dabei stellte das zu untersuchende Kollektiv eine sehr homogene Gruppe dar, sowohl was das Alter betrifft (7 der 8 VP waren 20 bis 26 Jahre alt), als auch im Hinblick auf deren Tätigkeit (ebenfalls 7 der 8 VP waren Studenten). Weitere Einzelheiten, wie laufende Nummer der Versuchspersonen, Name, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche und der Faktor zur Standardisierung des Harnzeitvolumens und der davon abgeleiteten Größen auf eine Normkörperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$, sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Weiterhin sind in Tabelle 1 die Plasmaharnsäurespiegel sämtlicher Versuchspersonen vor Versuchsbeginn unter freigewählter Kost aufgeführt sowie eine danach getroffene Einteilung der VP in eine Versuchsgruppe Allopurinol (A) und eine Gruppe Thiopurinol (T). Bei dieser Aufteilung wurde versucht, in Bezug auf die Ausgangsplasmaharnsäurespiegel ein möglichst ausgewogenes Verhältnis zustande zu bringen. Der Mittelwert der Plasmaharnsäurespiegel lag in der Gruppe Allopurinol bei $4,33 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ bzw. bei $4,55 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ in der Gruppe Thiopurinol. Der Mittelwert aller 8 Versuchspersonen lag vor Versuchsbeginn bei $4,55 \text{ mg}/100 \text{ ml}$.

II. Übersicht über den zeitlichen Versuchsablauf

Der Ernährungsversuch dauerte insgesamt 14 Tage (Beginn 4.11.1973, Ende 18.11.1973). Nach einem ersten Kontrolltag unter freigewählter Kost wurde als Ausgangswert die Harnsäureausscheidung pro 24 Stunden im Urin sowie der Plasmaharnsäurespiegel der Versuchspersonen bestimmt. Anschließend erhielten die acht Versuchspersonen in einer Vorperiode über 6 Tage eine äußerst purinarmer Standard-Diät (18 - 32 mg Purin - N pro Tag). An den darauffolgenden 7 Tagen wurde dann eine modifizierte Formel-Diät verabreicht. Vom 2. mit 14. Versuchstag erhielten die Versuchspersonen 4 Gramm Ribonucleinsäure pro Tag in 16 Oblatenkapseln über den ganzen Tag verteilt. Am 11. Versuchs-

tag (Mittwoch den 14.11.1973) um 8 Uhr früh bekamen dann die Versuchspersonen je 300 mg Allopurinol bzw. Thiopurinol verabreicht. Die Auswirkung dieser einmaligen Dosis auf den Purinstoffwechsel war dann für den Rest des Versuchszeitraumes Ziel der Untersuchungen. Eine Veranschaulichung über den gesamten zeitlichen Versuchsablauf gibt Abbildung I.

III. Versuchsdurchführung

1. Blutabnahme

Die Intervalle zwischen den einzelnen Blutabnahmen waren verschieden während des Versuchsablaufes. Wie aus Abbildung I ersichtlich ist, erfolgte die erste Blutabnahme am Montag, den 5.11. um 8 Uhr morgens, vor Beginn der Diät, sowie vor Beginn der RNS-Belastung. Die Versuchspersonen kamen am Morgen nüchtern ins Labor. Aus der gestauten Cubitalvene wurden dann mit 1,1 mm Kanülen pro Person etwa 10 ml Blut entnommen. Der große Kanülenquerschnitt wurde gewählt, um einerseits eine möglichst rasche und damit bei allen VP möglichst zum gleichen Zeitpunkt erfolgende Blutentnahme zu gewährleisten, andererseits um eine Hämolyse durch mechanische Erythrozytenzerstörung in einer zu englumigen Kanüle zu verhindern. Anschließend wurde das Venenblut bei 4000 U/min zweimal 5 Minuten lang zentrifugiert. Nach Abpipettieren des Serumüberstandes wurden die Röhrchen entsprechend nummeriert und beschriftet und bis zur endgültigen Bestimmung im Tiefkühlfach eingefroren, soweit sie nicht sofort weiterverarbeitet wurden. 1 ml des Serumüberstandes wurde dabei jeweils separat in 1 ml-Plastiknäpfchen eingefroren für die spätere Kreatininbestimmung.

Versuchs- person Lfd. Nr.	Name	Geschlecht	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Körper- oberfl. [m ²]	$f = \frac{1,73}{K_0}$ [-]	P_{Hsr} [mg%]	Gruppe Allopurinol Thiopurinol
1	A. G.	♂	36	172	84	1,97	0,878	6,82	A
2	H. S.	♂	23	168	58	1,65	1,048	4,10	T
3	F. S.	♂	26	176	60	1,74	0,994	4,12	T
4	R. U.	♂	24	183	80	2,02	0,856	4,75	A
5	L. W.	♀	20	158	49	1,47	1,177	1,70	A
6	G. G.	♀	20	172	73	1,86	0,930	6,15	T
7	H. K.	♂	24	182	75	1,96	0,883	4,07	A
8	G. E.	♂	24	180	78	1,97	0,878	3,92	T
Mittelwert $\bar{x}$			24,625	173,875	69,625	1,83	0,956	4,45	
Standardabweichung				8,322	12,408	0,194		1,55	

TABELLE 1: Laufende Nummer, Name, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Standardisierungsfaktor, Plasmaharnstoffspiegel vor purinfreier Diät ohne RNS-Zulage sowie Zugehörigkeit zur Untersuchungsgruppe Allo-purinol(-A) bzw. Thiopurinol(-T) der 8 Versuchspersonen.

Lfd. Nr. d. Versuchstages	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
WOCHENTAG	So	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa
DATUM	4.11.1973	5.11.	6.11.	7.11.	8.11.	9.11.	10.11.	11.11.	12.11.	13.11.	14.11.	15.11.	16.11.	17.11.
UHRZEIT	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	15 22 8	15 22 8	15 22 8	8
RNS-GABE				4 GRAMM			R	N	S	PRO	TAG			
DIÄT		STANDARD			DIÄT				MODIFIZIERTE		FORMELDIÄT			
ALLOPURINOL THIOPURINOL } GABE										300 mg BZW	ALLOPURINOL THIOPURINOL			
BLUTENTNAHMEN														
URINSAMHELPERIODEN														

ABBILDUNG I: ÜBERSICHT ÜBER DEN ZEITLICHEN VERSUCHSABLAUF

2. Sammlung des Urins

Der Fragestellung des Versuchs entsprechend wurde die Dauer der Sammelperioden unterschiedlich gewählt. Demgemäß wurden die Zeitabschnitte im entscheidenden Stadium, nämlich als sich unter konstanter Purinzufuhr ein Steady-State von P_{Hsr} und H_{Hsr} eingestellt hatte, des Versuchsablaufes (analog zu den Blutentnahmezeiten) möglichst kurz bemessen, um die einzelnen Phasen der Pharmakokinetik lückenlos registrieren zu können. Als Ausgangswert wurde die erste Sammelperiode vom Sonntag, den 4.11.1973 von 7 Uhr morgens bis Montag, den 5.11.1973 7 Uhr morgens angesetzt. Hierbei entleerten die Versuchspersonen um 7 Uhr noch einmal die Blase. Diese Menge wurde verworfen. Sinngemäß wurde bei der Entleerung am folgenden Morgen um 7 Uhr die Menge zum Volumen des Vortages genommen. Analog wurde dann auch bei den folgenden Sammelperioden mit kürzerer Dauer verfahren. Einen genauen Überblick darüber gibt Abbildung I. Als Urinsammelbehälter dienten weiträumige Plastikflaschen mit einem Volumen von 1000 ml. Diese wurden jeweils mit Beginn einer neuen Periode ausgegeben. Zur Vermeidung einer bakteriellen Uricolyse bewahrten die VP ihre Sammelgefäße im Eisschrank auf. Da der Versuch zudem während der kalten Jahreszeit stattfand, war diese Gefahr auch während des Transports auf ein Minimum reduziert. Zudem wurden die Proben jeweils unmittelbar am Ende einer Sammelperiode abgegeben (also nach 4, 7, 10, 12 bis maximal 24 Stunden!) und dann sofort weiterverarbeitet und eingefroren. Dazu wurde zuerst das Volumen mittels eines 2000 ml Maßbechers gemessen, sodann mit einem Küchenmixer die Probe 10 - 15 Minuten intensiv gerührt, um eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Harnsäure zu erreichen und anschließend eine aliquote Menge als Probe entnommen. Diese wurde aufgeteilt auf drei Reagenzgläser zu je etwa 10 ml (für die Harnsäure-, Orotsäure- und Xanthin-/Hypoxanthin-Bestimmung) und auf ein 1 ml Plastiknöpfchen mit der Vorverdünnung 1 : 20 für die Kreatininbestimmung und unverzüglich im Gefrierschrank eingefroren. Obgleich die Teilnehmer dazu angehalten wurden, viel zu trinken, um bei hohen Harnzeitvolumina Fehler bei der Urinsammlung prozentual gering zu halten und zugleich ein Ausfällen der Harnsäure bei zu niedrigen Volumina zu vermeiden,

waren doch vereinzelt die Mengen etwas zu niedrig, so daß es sichtbar zu einer Trübung des Urins kam. In diesen Fällen wurde dann individuell vorverdünnt und diese Verdünnung bei der späteren Berechnung mit in Betracht gezogen. Die durchschnittlichen Harnzeitvolumina lagen dabei gemittelt über die gesamte Versuchsdauer zwischen 1077 und 2800 ml Urin pro VP in 24 Stunden.

Lf. Nr.	NAME	GRUNDUMSATZ (Kcal/m ² /h)	GRUNDUMSATZ (Kcal/24h)	ARBEITSUMSATZ (Kcal/VP/24h)
1	A.G.	36,8	1739,90	2783,84
2	H.S.	39,0	1544,40	2471,04
3	F.S.	38,2	1595,23	2552,37
4	R.U.	38,7	1876,17	3001,88
5	L.W.	35,3	1245,38	1992,61
6	G.G.	35,3	1545,79	2521,26
7	H.K.	38,7	1820,44	2912,71
8	G.E.	38,7	1834,39	2935,05
Mittelwert $\bar{x}$		37,59	1653,96	2646,34

TABELLE: 2 LAUTENDE NR. DER VERSUCHSPERSONEN;
NAME, GRUNDUMSATZ (IN Kcal/m²/h)
SOWIE GRUNDUMSATZ (Kcal/24h/VP)
UND ARBEITSUMSATZ IN (Kcal/VP/24h)

GRUNDSTUFE	PLAN A	2370 Kcal
	PLAN B	3200 Kcal
KORREKTUR-FAKTOREN	50 g VOLLMILCHSCHOKOLADE	282 Kcal
	50g ZWIEBACK	198 Kcal
	100 ml MILCH	64 Kcal

VERSUCHSPERSON Lfd. Nr.	ERRECHNETER KALORIENBEDARF	Kcal der GRUNDSTUFE	DIÄT- PLAN	KORREKTUREN	KORRIGIERTE KALORIEN- ZUTEILUNG
1	2783,84	3200	B	-50g SCH. +100 ml Mi.	2784
2	2471,04	2370	A	+25 g Zw.	2469
3	2552,37	2370	A	+300 ml Mi.	2562
4	3001,88	3200	B	-50 g Zw.	3002
5	1992,61	2370	A	-50g SCH. -25 g Zw.	1989
6	2521,26	2370	A	+25 g Sch.	2511
7	2912,71	3200	B	-50 g SCH.	2918
8	2935,02	3200	B	-50 g SCH.	2918
MITTELWERT	2646,34	2785			2644,12

TABELLE 3 STANDARDDIÄT mit INDIVIDUELLER KORREKTUR DER KALORIENGUNDSTUFEN

3. Diät

a) Ermittlung des individuellen Kalorienbedarfs

Nach sorgfältiger Messung und Wägung der Versuchspersonen wurde deren Körperoberfläche mittels eines Nomogramms nach D. und E. F. DU BOIS 1916 (22) ermittelt (Tabelle 1). Hieraus sowie aus den Angaben von BOOTHBY und DU BOIS 1954 (2) über den Grundumsatz pro Quadratmeter Körperoberfläche in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht wurde der Grundumsatz der einzelnen Versuchspersonen pro 24 Stunden errechnet (Tabelle 2). Um daraus den tatsächlichen Kalorienbedarf unter Arbeitsbedingungen zu erhalten, wurde dieser Wert mit dem Umrechnungsfaktor 1,6 multipliziert (nach Angaben von ZÖLLNER 1957, Seite 53 (85)). Dieser Faktor entsprach am ehesten der Tätigkeit der Versuchspersonen, die mit einer Ausnahme Studenten waren. Hieraus ergab sich ein mittlerer Grundumsatz von 1.653,96 kcal/24 h sowie ein durchschnittlicher Arbeitsumsatz von 2.646,34 kcal pro Tag.

b) Standard-Diät

Wie aus Abbildung I hervorgeht, wurde den Versuchspersonen während der ersten Versuchsperiode (2. mit 7. Versuchstag) eine äußerst purinararme Standard-Diät verabreicht. Zugrunde gelegt wurden hierfür zwei verschiedene Kaloriengrundstufen von 2.370 kcal und 3.200 kcal. Die individuelle Anpassung an den errechneten Kalorienbedarf erfolgte sodann durch Zugabe bzw. Weglassen von Kohlenhydraten (in Form von Zwieback) bzw. Kohlenhydraten und Fett (in Form von Schokolade und/oder Milch). Dabei wurde ein Kaloriengehalt von 282 kcal pro 50 g Vollmilchschokolade, 198 kcal pro 50 g Zwieback und 64 kcal pro 100 ml Milch zugrunde gelegt. Einen Überblick über Diätplan, Kaloriengehalt der Grundstufe, individuelle Korrekturen sowie tatsächlich verabreichte Kalorien gibt Tabelle 3.

Die Versuchspersonen erhielten für jeden einzelnen Tag hektografierte Blätter mit genauen Anweisungen über die einzuhaltende Diät. Zudem wurden allgemeine Hinweise zur Durchführung der Standard-Diät ausgegeben. Siehe Übersicht A.

ÜBERSICHT A

Allgemeine Diätanweisungen zur Ernährungsstudie
mit Standard-Diät

Diätplan für eine purinarne Standarddiät (max 32 mg Purin-N)

1. Allgemeine Diätanleitungen:

Alle eiweißhaltigen Nahrungsmittel: Milch, Quark, Käse, Joghurt, Eier müssen täglich in der angegebenen Menge und mit dem angegebenen Fettgehalt verzehrt werden.

Ausnahme: Der 1/4 l Trinkmilch, der unter Zwischenmahlzeiten angeführt ist, kann grundsätzlich weggelassen werden, er darf dann aber auch an keinem anderen Tag während der Dauer der gesamten Studie getrunken werden. Das gleiche gilt für die Kondensmilch zum Kaffee, einer Schokolade und Zwieback.

2. Zucker, Honig und Marmelade brauchen nicht gegessen werden. Honig kann durch Marmelade ersetzt werden; aber nicht Marmelade durch Honig. Bei Marmelade kann die Sorte je nach Geschmack gewählt werden.
3. Brot und Brötchen, Toastbrot sind in der angegebenen Menge zu essen. Kartoffeln ebenso. Nudeln, Reis, Gries können in den Mengen je nach Hunger verändert werden. Butter, Margarine, Öl ebenso.
4. Obst kann täglich bis zur Hälfte mehr verzehrt werden, aber nur von den angegebenen Sorten. Erlaubte Obstsorten sind: Äpfel, Apfelsinen, Mandarinen, Bananen, Grapefruits. Kompott kann in den Sorten ausgetauscht werden. Essen Sie bitte nicht mehr als etwa 200 g = 1/3 Menge von 1 gr. Dose davon täglich. Erlaubt sind die Kompotts von Kirschen, Aprikosen, Apfelmus, Ananas, Mandarinen, Pflaumen, Libbys Frucht-Cocktail.
5. Tomaten, Gurken, Kopfsalat brauchen nicht gegessen werden (ergänzende Zutaten beachten, z.B. Joghurt bei Gurken, der muß gegessen werden), die Menge darf aber nicht erhöht werden (Purin).

6. Alle Gewürze sind erlaubt: Salz, Zucker, Essig, Pfeffer, Paprika, Muskat, Curry, Zimt, Nelken etc., nicht aber Tomatenmark, Tomatenketchup, Meerrettich, Kapern.
7. Erlaubte Getränke sind: Kaffee oder Tee, Orangensaft, Apfelsaft, Limonaden, Cola-Getränke, Weißwein, Rotwein, "Scharfe Getränke" nur bis maximal 2 cl/Tag. Bitte möglichst immer die etwa gleich große Menge täglich trinken.

ÜBERSICHT B

Beispiel für Diätplan A (niedrigere Kalorienstufe,
Basis 2.370 kcal)

Speiseplan A

Frühstück	Kaffee oder Tee mit Zucker nach Belieben 2 Teel. Kondensmilch 1 Scheibe Mischbrot (von einem langen Brot 2 Scheiben) 1 Scheibe Toast, je 1/2 cm dick = je 40 g) 20 g Butter / Margarine 1/4 Pack. Quark, 20 % (ca. 60 g) 1 EBl. Marmelade
Mittagessen	2 Brötchen mit 10 g Butter / Margarine 50 g Emmentaler Käse 45 % Fett
Zwischenmahlzeiten	1 große Banane 1/4 l Trinkmilch 50 g Zwieback (1/2 Tafel Milkschokolade, 50 g)
Abendessen	Kaiserschmarren von 2 Eiern, s. Rezept. Apfelmus
Getränke	Tee oder Kaffee mit Zucker Apfelsaft, Orangensaft, Limonaden, Weißwein, Rotwein
Kaiserschmarren	2 Eier mit 1/2 Tasse Milch und 1 gehäuften EBl. Mehl glatt rühren, 1 Prise Salz zugeben. 1 EBl. Öl in einer Pfanne erhitzen, den Teig hinein- geben und goldgelb backen lassen, dann grob zerteilen und durcheinandermischen, rundherum goldgelb backen lassen.

ÜBERSICHT C

Beispiel für Diätplan C (höhere Kalorienstufe,
Basis 3.200 kcal)

Speiseplan_B

Frühstück	Kaffee oder Tee mit Zucker nach Belieben 2 Teel. Kondensmilch 1 Scheibe Mischbrot (von einem langen Brot je 1/2) 3 Scheiben Toast cm-dicke Scheiben = zusammen 120 g) 30 g Butter / Margarine 1/2 Pack. (125 g) Speisequark 20 % Fett 1 Eßl. Marmelade
Mittagessen	4 Brötchen mit 20 g Butter / Margarine 75 g Emmentaler Käse, 45 % Fett
Zwischenmahlzeiten	2 gr. Bananen 1/4 l Trinkmilch 50 g Zwieback (1/2 Tafel, 50 g, Vollmilch-Schokolade)
Abendessen	Kaiserschmarren, von 2 Eiern s. Rezept Apfelmus 1 Scheibe Mischbrot (s. oben) mit 5 g Butter
Getränke	Kaffee oder Tee mit Zucker Orangensaft, Apfelsaft, Limonaden, Weißwein, Rotwein
Kaiserschmarren	2 Eier mit 1 Tasse Milch und 2 gehäuften Eßl. Mehl verquirlen, 1 Prise Salz zugeben. 1 1/2 Eßl. Öl in einer Pfanne erhitzen, den Teig hineingeben und goldgelb backen lassen, dann grob zerteilen und durcheinandermischen, rundherum goldgelb backen lassen.

Besonderes Augenmerk war dabei auf die exakte Kontrolle der täglichen Eiweißzufuhr gelegt worden. Sie wurde auf etwa 1,0 Gramm pro kg Körpergewicht und Tag limitiert, da unter Umständen die "endogene Harnsäurequote" von der exogenen Proteinaufnahme beeinflusst werden kann. (ZÖLLNER, 1960, Seite 341 (87)). Die Deckung des verbleibenden Kalorienbedarfs erfolgte im Durchschnitt in etwa zu einem Drittel (33,67 %) aus Fett und zur Hälfte (52,63 %) aus Kohlenhydraten. Die Zusammensetzung der Speisepläne ist an je einem Beispiel für die beiden Kaloriengrundstufen Plan A (2.370 kcal) und Plan B (3.200 kcal) jeweils für einen willkürlich herausgegriffenen Tag dargestellt in Übersicht B und C.

Bei der weiteren Berechnung mußte schließlich noch der Tatsache Rechnung getragen werden, daß die prozentuale Zusammensetzung der drei als "Korrekturfaktoren" bezeichneten Lebensmittel (50 g Vollmilchschokolade, 50 g Zwieback und 100 ml Milch) hinsichtlich ihres Gehaltes an den 3 Grundnahrungsstoffen (Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate) differierte gegenüber den Grundstufen der Speisepläne A und B. Die dazu nötige Aufgliederung der drei Korrekturfaktoren nach Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydrat-Anteil sowie deren prozentualen Anteil an den Gesamtkalorien zeigt Tabelle 4. Hieraus nun ergab sich die endgültige Verteilung von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten (jeweils in Gramm, kcal und % der Gesamt-kcal) bei den 8 Versuchspersonen, wie aus den Tabellen 5, 6 und 7 zu entnehmen ist. Im Mittel wurde der Kalorienbedarf der Versuchspersonen zu 13,45 % durch Eiweiß, zu 33,67 % durch Fett und zu 52,63 % durch Kohlenhydrate gedeckt. Weiterhin ist in Tabelle 7 der Purin-N-Gehalt pro Tag und Versuchsperson aufgeschlüsselt, wobei sich ein Durchschnitt von 25,1 mg Purin-N / 24 h / VP ergab.

	50 g SCHOKOLADE			50 g ZWIEBACK			100 ml MILCH		
	g	Kcal	% d. Kcal	g	Kcal	% d. Kcal	g	Kcal	% d. Kcal
EIWEISS	4,46	18,28	6,48	5,09	20,82	10,51	3,32	13,63	21,30
FETT	16,35	152,02	53,91	2,03	18,90	9,55	3,32	30,91	48,30
KOHLENHYDRAT	27,24	111,70	39,61	38,60	158,28	79,94	4,74	19,46	30,40
SUMME	48,05	282,0	100,0	45,70	198,0	100,0	11,38	64,0	100,0

TABELLE 4 AUFGLIEDERUNG DER 3 KORREKTURFAKTOREN
SCHOKOLADE, ZWIEBACK und MILCH nach
den 3 GRUNDNAHRUNGSSSTOFFEN

Lfd. Nr. d. VERSUCHSP.	VERBRECHTE Kcal/24 h.	E I W E I S S					
		GRUNDSTUFE		KORREKTUREN		SUMME	
		g	KCAL	g	KCAL	g	KCAL
1	2784	101,46	416	-5,07 -4,46 +3,32	-20,82 -18,28 +13,63	95,25	390,53
2	2469	75,14	308,10	+2,53	+10,41	77,67	318,51
3	2562	75,14	308,10	+9,96	+40,89	85,1	348,99
4	3002	101,46	416	-5,07	-20,82	96,39	395,18
5	1989	75,14	308,10	-4,46 -2,53	-18,28 -10,41	68,15	279,41
6	2511	75,14	308,10	+2,23	+9,14	77,37	317,24
7	2918	101,46	416	-4,46	-18,28	97,0	397,72
8	2918	101,46	416	-4,46	-18,28	97,0	397,72
$\bar{x}$	2644,12	88,30	362,05			86,74	355,66
							13,45

TABELLE 5 AUFGLIEDERUNG DER EIWEISSANTEILE IN
DER KORRIGIERTEN STANDARD DIÄT

Lfd. Nr.	Q VERBÜCHERUNG	E				T		S U M M E	
		F		KORREKTUREN		g		KCAL	% d. Ges. KCAL
	KCAL/24h	GRUNDSTUFE g	KCAL	g	KCAL				
1	2784	116,98	1088	-16,35 -2,03 +3,32	-152,02 -18,90 +30,91		101,92	947,99	34,05
2	2469	86,64	805,8	+1,01	+9,45		87,65	815,26	33,02
3	2562	86,64	805,8	+9,96	+92,73		96,6	898,53	35,07
4	3002	116,98	1088	-2,03	-18,90		114,95	1069,1	35,61
5	1989	86,64	805,8	-16,35 -1,01	-157,02 -9,45		69,28	644,33	32,39
6	2511	86,64	805,8	+8,17	+76,07		94,81	881,87	35,12
7	2918	116,98	1088	-16,35	-152,02		100,63	935,98	32,07
8	2918	116,98	1088	-16,35	-152,02		100,63	935,98	32,07
$\bar{x}$	2644,72	101,81	946,9				95,81	891,13	33,67

TABELLE 6 AUFGLIEDERUNG der korrigierten STAN-
DARDIAT nach ihren FETTANTEILEN

Lfd. Nr. d. VP.	VERBRENNUNG Kcal/24h	K O H L E N H Y D R A T E		S U M M E		PURIN-N mg/24h		
		GRUNDSTUFE g	KORREKTUR g	KORREKTUR KCAL	g		KCAL	% d. Ges. Kcal
1	2784	413,65	-27,24 -38,60 + 4,74	-111,70 -158,28 +19,46	352,55	1445,48	51,92	32,0
2	2469	306,36	+19,3	+79,44	325,66	1335,24	54,08	18,2
3	2562	306,36	+14,22	+58,38	320,58	1314,48	51,31	18,2
4	3002	413,65	-38,60	-158,28	375,05	1537,72	51,22	32,0
5	1989	306,36	-27,24 -19,3	-111,70 -79,14	259,82	1065,26	53,56	18,2
6	2511	306,36	+13,62	+55,85	319,98	1311,95	52,25	18,2
7	2918	413,65	-27,24	-111,70	386,41	1557,3	53,37	32,0
8	2918	413,65	-27,24	-111,70	386,41	1557,3	53,37	32,0
$\bar{x}$	2644,2	360,00			340,80	1390,59	52,63	25,1

TABELLE 7 AUFGLIEDERUNG DER KOHLENHYDRATANTEILE DER KORRIGIERTEN STANDARDDIÄT SOWIE GEHALT AN PURIN-N in mg

c) Modifizierte Formel-Diät

Um während der entscheidenden Phase des Versuches eine noch bessere Kontrolle der Nahrungszufuhr zu erreichen und um insbesondere eine möglichst konstante Purin-N-Zufuhr zu gewährleisten, wurde den Versuchspersonen vom 8. mit einschließlich 14. Versuchstag eine modifizierte Formel-Diät verabreicht. Diese setzte sich aus drei verschiedenen Komponenten zusammen:

- c.a.) Industrielle Fertiggerichte der Firma HIPP
- c.b.) 2 Scheiben Vollkornbrot (Firma Batscheider)
- c.c.) Halbflüssige Formel-Diät

c.a.) Industrielle Fertiggerichte (= I.F.G.)

Aus Platzgründen wurde hierfür in den Tabellen die Bezeichnung "Hipp" gewählt.

Die Fertiggerichte wurden in Blechnäpfchen zu ca. 250 ml Inhalt von der Firma HIPP geliefert. Die Versuchspersonen waren angehalten, diese regelmäßig und möglichst immer zur selben Zeit als Mittags- und Abendmahlzeit zu essen, wobei sich die Mittagsmahlzeit aus Vor-, Haupt- und Nachspeise zusammensetzte, während abends nur eine Hauptspeise gegeben wurde. Hauptziel bei der Gestaltung des Wochenspeiseplanes war es, eine möglichst konstante Zufuhr an Purin-N zu erreichen. Hierbei gelang es bei einer durchschnittlichen Purin-N-Zufuhr von 110,89 mg pro VP und Tag durch die Fertiggerichte die maximale Schwankung zwischen 2 verschiedenen Tagen auf einen Wert von 4,58 mg (Donnerstag / Samstag) zu reduzieren. So wurden im Wochenmittel pro VP und Tag 731,43 kcal des durchschnittlichen Arbeitsumsatzes von 2.646,34 kcal durch die HIPP-Diät gedeckt. Der genaue Speiseplan sowie die Analyse (kcal, Eiweiß-, Fett-, Kohlenhydrat- und Puringehalt) nach den Herstellerangaben ist aus den Tabellen 8, 9 und 10 zu ersehen.

	INDUSTRIELLES FERTIGGERICHT	PURIN mg	Eiweiß		FETT		KOHLEHYDRATE		Kcal INSGESAMT
			g	Kcal	g	Kcal	g	Kcal	
SONNTAG	GULASCHSUPPE	15,00	11,8	48,38	3,0	27,9	12,0	49,2	125,48
	WILDBRET mit SPÄTZLE	62,5	32,4	132,84	9,9	92,07	18,0	73,8	298,71
	ORANGENCREME m. MANDARINEN	0	3,3	13,53	1,0	9,3	24,4	100,04	122,87
	ALTD. HÜHNERTOPF	32,5	14,6	59,86	1,6	14,88	9,9	40,59	115,33
	SUMME	110,0	62,10	254,61	15,5	144,15	64,30	263,63	662,39
	% d. GESAMTKALORIEN			38,44		21,76		39,80	

MONTAG	ALTD. HÜHNERTOPF	32,5	14,6	59,86	1,6	14,88	9,9	40,59	115,33
	RINDFLEISCHKLÖßCHEN m. TOMATEN u. EIERHÖRCHEN	22,91	16,1	66,01	9,8	91,14	25,0	102,50	259,65
	OBST-SALAT	0	0,5	2,05	0,5	4,65	21,4	87,74	94,44
	PIKANTER GETÜGELSALAT	55,0	32,1	131,61	12,0	111,6	12,0	49,2	292,41
	SUMME	110,41	63,3	259,53	23,9	222,27	68,3	280,03	761,83
	% d. GESAMTKALORIEN			34,04		29,18		36,76	

TABELLE 8 INDUSTRIELLE FERTIGGERICHTE : SPEISEPLAN und ANALYSE

INDUSTRIELLES FERTIGGERICHT	PURIN-N mg	Eiweiß		FETT		KOHLEHYDRATE		KCAL INSGESAMT
		g	KCAL	g	KCAL	g	KCAL	
PASTA ASCIUTTA	5,83	16,0	65,60	5,0	46,50	27,0	110,7	222,8
WILDBRET mit SPÄTZLE	62,5	32,4	132,84	9,9	92,07	18,0	73,80	298,71
PFIRSICHKOMPOTT	0	0,6	2,46	0,4	3,72	17,3	70,93	77,11
HÜHNCHEN in CURRYREIS	44,58	18,6	76,26	5,6	52,08	19,8	81,18	209,52
SUMME	112,91	67,6	277,16	20,9	194,37	82,1	336,61	808,14
% d. GESAMTKALORIEN			34,30		24,05		41,65	

DIENSTAG

BOUILLON m. LEBERSPÄTZLE	27,08	5,6	22,96	2,0	18,6	0,5	2,05	43,61
KALBFLEISCHBALLCHEN in Grünkrautreis	22,08	13,0	53,30	14,0	130,20	21,9	89,79	273,29
OBST Salat	0	0,5	2,05	0,5	4,65	21,4	87,74	94,44
HÜHNCHEN REIS u. ERBSEN	61,25	24,0	98,40	10,0	93,00	24,0	98,40	289,80
SUMME	110,41	43,10	176,71	26,50	246,45	67,80	277,98	701,14
% d. GESAMTKALORIEN			25,20		35,15		39,65	

MITTWOCH

TABELLE 9 INDUSTRIELLE FERTIGGERICHTE: SPEISEPLAN und ANALYSE

	INDUSTRIELLES FERTIGGERICHT	PRAEM. N mg	EIWEIß g	FETT g	KOHLEHYDRATE		KCAL GESAMT
					g	KCAL	
DONNERSTAG	GULASCHSUPPE	15,0	11,8	3,0	27,9	12,0	125,48
	SERBISCHES REISFLEISCH	48,33	20,6	7,5	69,95	23,2	249,33
	ORANGENCREME m. MANDARINEN	0	3,3	1,0	9,3	24,4	122,87
	SZEDEDINER GULASCH	50,41	18,3	10,7	99,51	36,9	211,44
	SUMME	113,74	54,0	22,2	206,46	88,60	709,12
	% d. GESAMTKALORIEN				29,11	39,66	
FREITAG	GEFLÜGELCREMESUPPE	13,33	8,9	10,0	93,00	3,3	143,02
	RINDFLEISCH m. FEINEM GEMÜSE	51,25	33,2	6,5	60,45	16,5	264,22
	WEINCREME m. PFIIRSICHEN	0	3,0	1,0	9,30	22,2	112,62
	HÜHNCHEN m. CURRYREIS	44,58	18,6	5,6	52,08	19,8	209,52
	SUMME	109,16	63,70	23,10	214,83	61,80	729,38
	% d. GESAMTKALORIEN				29,45	34,74	
SAMSTAG	TOMATENCREMESUPPE	8,33	2,8	4,1	38,13	15,3	112,34
	RINDFLEISCH JÄGERART	50,00	25,2	9,6	89,28	21,3	279,93
	WEINCREME m. PFIIRSICHEN	0	3,0	1,0	9,30	22,2	112,62
	BALKANSALAT	51,25	19,0	7,5	69,75	20,4	231,29
	SUMME	109,58	50,0	22,2	206,46	79,20	736,18
	% d. GESAMTKALORIEN				28,04	44,11	

TABELLE 10 INDUSTRIELLE FERTIGGERICHTE: SPEISEPLAN und ANALYSE

BESTANDTEILE	MENGE [g]	PROTEINE g	PROTEINE KCAL	F E T T g	F E T T KCAL	KOHLLENHYDRATE g	KOHLLENHYDRATE KCAL	GESAMT- KCAL
MAGERHILCSPIRTPULVER	140	46,20	189,420	1,022	9,505	65,80	269,78	468,705
LIVIO - ÖL	35	—	—	35	325,5	—	—	325,5
MALTODEXTRIN 19	100	—	—	—	—	100	410	410
ÄPFEL	100	0,3	1,23	0,3	2,79	12,1	49,61	53,630
HASELNÜSSE	15	2,09	8,569	9,27	86,21	1,89	7,79	102,528
HAFTFLOCKEN	25	3,45	14,145	1,65	15,345	16,51	67,691	97,181
SUMME	415	52,04	213,37	47,242	439,35	196,30	804,33	1457,55
% d. GESAMT - KCAL			14,64		30,14		55,18	99,96

2 SCHEIBEN VOLLKORNBRÖT (0 PMIN-N)	60	4,38	17,958	0,72	6,696	27,8	113,98	138,64
VOLLKORNBRÖT + MÜSLI GRUNDREZEPT	475	56,42	231,33	47,962	446,045	224,1	918,81	1596,185
% d. GESAMT - KCAL			14,493		27,944		57,563	100,0

TABELLE 11 GRUNDREZEPT und ZUSAMMENSETZUNG des MÜSLI (Chalbfülls) = ge Formelrezept) GROBANALYSE des VOLLKORNBRÖTES

c.b.) Vollkornbrot

Zum Frühstück erhielten die Versuchspersonen jeweils zwei Scheiben (60 g) Vollkornbrot (Fa. Batscheider). Dadurch konnten pro Tag 138,63 kcal Purin-N frei zugeführt werden. Die Grobanalyse des Vollkornbrotes ist aus Tabelle 11 ersichtlich. Zweckmäßigerweise wurden die Einzelrationen für die Versuchspersonen jeweils vor der Ausgabe in Aluminiumfolie möglichst luftdicht eingepackt, um ein unnötiges Eintrocknen zu vermeiden.

c.c.) Halbflüssige Formel-Diät = H.F.D.

Aus Platzgründen wurde hierfür in den Tabellen die Bezeichnung "Müsli" gewählt.

Als variable Hauptkomponente zur Deckung des restlichen individuellen Kalorienbedarfes von durchschnittlich 1.772,22 kcal / VP / Tag diente die breiförmige Formel-Diät (sogenanntes "Müsli"), bestehend aus den drei Komponenten der reinen Formel-Diät (Magermilchsprühpulver, Livio-Öl und Maltodextrin 19) sowie aus den drei Müsli-Zusätzen geriebene Äpfel, geriebene Haselnüsse und Haferflocken der Firma KÖLLN. Diese Bestandteile wurden vor Versuchsbeginn in entsprechender Menge von einem Münchener Großkaufhaus bezogen ebenso wie die Plastiktüten, in denen jeweils die gesamten Essensrationen für den nächsten Versuchstag ausgegeben wurden. Das Magermilchsprühpulver und die Milchtüten, in die die individuellen Tagesrationen an halbflüssiger Formel-Diät eingewogen wurden, lieferte der Milchhof Oberbayern in München, während das Maltodextrin 19 bei der Firma Alldiät in München bestellt wurde. Tabelle 11 zeigt das verwendete Grundrezept für die halbflüssige Formel-Diät mit einer exakten Aufgliederung nach Protein-, Fett- und Kohlenhydratanteilen sowohl in Gramm als auch in kcal. Demnach wurden durch das Grundrezept der H.F.D. 14,64 % der Gesamtkilokalorien durch Proteine, 30,14 % durch Fett und 55,18 % durch Kohlenhydrate gedeckt. Diese Relation verschiebt sich unter Berücksichtigung von zwei Scheiben Vollkornbrot zu 14,943 % Eiweiß-, 27,944 % Fett- und 57,563 % Kohlenhydrat-Anteilen. Nun wurde, wie aus Tabelle 12 und 13 ersichtlich ist, eine individuelle Aufgliederung des Arbeitsumsatzes der acht

SONNTAG				MONTAG			
durch HIPPO gedeckte Kcal			660	durch HIPPO gedeckte Kcal			760
durch BROT " "			138,63	durch BROT " "			138,63
Nr.d. VP	ARBEITS- UMSATZ	VERBLEIBEN zu DECKEN mit MÜSLI Kcal	GRAMM MÜSLI	Nr.d. VP	ARBEITS- UMSATZ	VERBLEIBEN zu decken mit MÜSLI Kcal	GRAMM MÜSLI
1	2783,84	1985,21	565,19	1	2783,84	1885,21	536,72
2	2471,04	1672,41	476,14	2	2471,04	1572,41	447,67
3	2552,37	1753,84	499,32	3	2552,37	1653,74	470,82
4	3001,88	2203,25	627,27	4	3001,88	2103,25	598,80
5	1992,61	1193,98	339,93	5	1992,61	1093,98	311,46
6	2521,26	1722,63	490,43	6	2521,26	1622,63	461,96
7	2912,71	2114,08	601,88	7	2912,71	2014,08	573,41
8	2935,02	2136,39	608,23	8	2935,02	2036,39	579,76
SUMME			4208,39	SUMME			3980,60
DIENSTAG				MITTWOCH			
durch HIPPO gedeckte Kcal			805	durch HIPPO gedeckte Kcal			730
durch BROT " "			138,63	durch BROT " "			138,63
Nr.d. VP	ARBEITS- UMSATZ	Verbleiben zu decken mit MÜSLI Kcal	GRAMM MÜSLI	Nr.d. VP	ARBEITS- UMSATZ	verbleiben zu decken mit MÜSLI Kcal	GRAMM MÜSLI
1	2783,84	1811,74	515,80	1	2783,84	1915,21	545,26
2	2471,04	1498,94	426,75	2	2471,04	1602,41	456,21
3	2552,37	1580,27	449,90	3	2552,37	1683,74	479,36
4	3001,88	2029,78	577,88	4	3001,88	2133,25	607,34
5	1992,61	1020,51	290,54	5	1992,61	1123,98	320,00
6	2521,26	1549,16	441,05	6	2521,26	1652,63	470,50
7	2912,71	1940,61	552,49	7	2912,71	2044,08	581,95
8	2935,02	1962,92	558,84	8	2935,02	2066,39	588,30
SUMME			3813,85	SUMME			4048,92

TABELLE 12 INDIVIDUELLE AUFGUEDERUNG d. ARBEITSUMSATZES d. 8 VERSUCHSPERSONEN in die 3 KOMPONENTEN der MODIFIZIERTEN FORMELDIÄT. x: Hipp steht jeweils als Abkürzung für die im Text beschriebenen industriellen Fertiggerichte

DONNERSTAG				FREITAG			
durch HIPPO gedeckte KCAL			705	durch HIPPO gedeckte KCAL			725
durch BROT " "			138,63	durch BROT " "			138,63
Nr.d. VP	ARBEITS- UMSATZ	verbleiben zu decken mit MÜSLI KCAL	GRAMM MÜSLI	Nr.d. VP	ARBEITS- UMSATZ	verbleiben zu decken mit MÜSLI KCAL	GRAMM MÜSLI
1	2783,84	1940,21	552,38	1	2783,84	1920,21	546,68
2	2471,04	1627,41	463,32	2	2471,04	1607,41	457,63
3	2552,37	1708,74	486,48	3	2552,37	1688,74	480,78
4	3001,88	2158,25	614,45	4	3001,88	2138,25	608,76
5	1992,61	1148,98	327,11	5	1992,61	1128,98	321,42
6	2521,26	1677,63	477,62	6	2521,26	1657,63	471,93
7	2912,71	2069,08	589,07	7	2912,71	2049,08	583,37
8	2935,02	2091,39	595,42	8	2935,02	2071,39	589,72
SUMME			14421,69	SUMME			14261,69
SAMSTAG				WOCHENÜBERSICHT			
durch HIPPO gedeckte KCAL			735	durchschn. ARBEITSUMSATZ pro TAG und VP			2646,34
durch BROT " "			138,63	TAG	durch HIPPO ged. KCAL	durch BROT ged. KCAL	durch Müsl ged. KCAL
Nr.d. VP	ARBEITS- UMSATZ	verbleiben zu decken mit MÜSLI KCAL	GRAMM MÜSLI	SO	660	138,63	1847,72
1	2783,84	1910,21	543,84	MO	760	"	1747,71
2	2471,04	1597,41	454,78	DI	805	"	1674,24
3	2552,37	1678,74	477,65	MI	730	"	1777,71
4	3001,88	2128,25	605,91	DO	705	"	1802,71
5	1992,61	1118,98	318,57	FR	725	"	1782,71
6	2521,26	1647,63	469,08	SA	735	"	1772,71
7	2912,71	2039,08	580,53	SUMME	5120	970,41	12405,51
8	2935,02	2061,39	586,88	WOCHEN- MITTEL	731,43	138,63	1772,22
SUMME			14181,69				

TABELLE

13

AUFGliederung d. ARBEITSUMSATZES INDIVIDUELL für die 8 VERSUCHSPERSONEN sowie in einer WOCHENÜBERSICHT für den DURCHSCHNITT der VERSUCHSPERSONEN, in die 3 KOMPONENTEN der MODIFIZIERTEN FORMELDIÄT.

Versuchspersonen für jeden einzelnen Tag in die drei Komponenten der modifizierten Formel-Diät durchgeführt. So wurde der pro Tag und Versuchsperson durch H.F.D. zu deckende Kalorienbedarf ermittelt. Entsprechend der Tatsache, daß 415 g H.F.D. (lt. Grundrezept Tabelle 11) 1.457,55 kcal enthielten, ergab sich für die Deckung von 100 kcal eine Menge von 28,47 g H.F.D. bzw. ein Umrechnungsfaktor von 0,2847, um aus der zu deckenden kcal-Zahl die entsprechende Menge H.F.D. in Gramm zu erhalten. Somit ergab sich ein Gesamtbedarf von 28.255,34 Gramm Müsli für alle Versuchspersonen über die ganze Woche. Dementsprechend wurde das Grundrezept der H.F.D. mit dem Faktor 80 multipliziert, was die gesamte, für eine Woche zubereitete Menge von 33,2 kg H.F.D. ergab. Diese gliederte sich auf in:

11,2 kg	Magermilchsprühpulver
2,8 Liter	Livio-Öl
8 kg	Maltodextrin 19
8 kg	Äpfel
1,2 kg	geriebene Haselnüsse
2 kg	Haferflocken.

In der Großküche der Universitäts-Poliklinik wurde daraus von mir selbst die Gesamtmenge an H.F.D. hergestellt, in Einzelportionen exakt abgewogen und in die vorbereiteten Milchtüten eingefüllt. Nach genauer Beschriftung mit Namen der Versuchsperson, Datum des Verzehrs, Inhalt in Gramm und Zahl der enthaltenen kcal wurden die Tüten vorläufig im Kühlschrank des Labors kaltgestellt. Die Ausgabe erfolgte dann in der Regel zusammen mit der Hipp-Diät und den zwei abgepackten Scheiben Vollkornbrot in einem abgepackten und beschrifteten Paket jeweils am Vorabend für den nächsten Tag. Wie aus der Wochenübersicht in Tabelle 13 hervorgeht, gliederte sich der durchschnittliche Arbeitsumsatz pro Versuchsperson und Tag von 2.646,34 kcal in 731,43 kcal in Form von Hipp-Gerichten, 138,63 kcal in Form von Vollkornbrot und 1.772,22 kcal in Form von H.F.D. Weiterhin wurde, wie Tabelle 14 zeigt, eine Aufschlüsselung der modifizierten Formel-Diät unter Berücksichtigung aller 3 Komponenten nach ihrem Gehalt an den 3 Grundnahrungsbestandteilen Proteine, Fette und Kohlenhydrate durchgeführt. Demnach erhielten die Versuchspersonen

TAG	BESTAND- TEIL	EIWEISS		FETT		KOHLENHYDRATE	
		g	KCAL	g	KCAL	g	KCAL
SONNTAG	HIPP	62,10	254,61	15,5	144,15	64,30	263,63
	BROT	4,38	17,958	0,72	6,696	27,8	113,98
	MÜSLI	65,98	270,51	59,88	556,90	248,67	1019,57
	SUMME	132,46	543,078	76,10	707,036	340,77	1397,18
MONTAG	HIPP	63,3	259,53	23,9	222,27	68,3	280,03
	BROT	4,38	17,958	0,72	6,696	27,8	113,98
	MÜSLI	62,41	255,86	56,64	526,76	235,22	964,39
	SUMME	130,09	533,348	81,26	755,726	331,32	1358,4
DINSTAG	HIPP	67,6	277,16	20,9	194,37	82,1	336,61
	BROT	4,38	17,958	0,72	6,696	27,8	113,98
	MÜSLI	59,78	245,11	54,26	504,62	225,33	923,84
	SUMME	131,76	540,228	75,88	705,686	335,23	1374,43
MITTWOCH	HIPP	43,10	176,71	26,50	246,45	67,80	277,98
	BROT	4,38	17,958	0,72	6,696	27,8	113,98
	MÜSLI	63,48	260,26	57,61	535,80	239,25	980,94
	SUMME	110,96	454,928	84,83	788,946	334,85	1372,9
DONNERSTAG	HIPP	54,0	221,4	22,2	206,46	68,60	281,26
	BROT	4,38	17,958	0,72	6,696	27,8	113,98
	MÜSLI	64,37	263,92	58,42	543,34	242,62	994,73
	SUMME	122,75	503,278	81,34	756,496	339,02	1389,97
FREITAG	HIPP	63,70	261,18	23,10	214,83	61,80	253,38
	BROT	4,38	17,958	0,72	6,696	27,8	113,98
	MÜSLI	63,66	260,99	57,77	537,31	239,93	983,70
	SUMME	131,74	540,128	81,59	758,836	329,53	1351,06
SAMSTAG	HIPP	50,0	205,0	22,2	206,46	79,20	324,72
	BROT	4,38	17,958	0,72	6,696	27,8	113,98
	MÜSLI	63,30	259,52	57,45	534,29	238,58	978,18
	SUMME	117,68	482,478	80,37	747,446	345,58	1416,88
Wochenmittel		125,35	513,92	80,19	745,74	336,61	1380,11
% d. Gesamt-KCAL			19,47		28,25		52,28
STANDARDABWEICH.		8,44	34,61	3,19	29,88	5,58	22,87
mittl. FEHLER		3,19	13,08	1,20	11,29	2,11	8,65

TABELLE

14

MODIFIZIERTE FORMELDIÄT: EIWEISS-FETT- u. KOHLENHYDRAT-ANTEILE in GRAMM u. KCAL im MITTEL pro VERSUCHSPERSON an 7 TAGEN sowie im WOCHENMITTEL mit prozentualer VERTEILUNG, STANDARDABWEICHUNG u. mittlerem FEHLER.

im Wochenmittel pro Tag 513,92 kcal (entsprechend 19,47 % der Gesamtkcal) Proteine, 745,74 kcal (entsprechend 28,25 %) Fett und 1.380,11 kcal (entsprechend 52,28 %) Kohlenhydrate.

4. Körpergewichtskontrolle

Um einerseits eine effektive Kontrolle der isokalorischen Diät zu erreichen und um insbesondere katabole Stoffwechselvorgänge mit Sicherheit auszuschließen, wurden die Versuchspersonen während des gesamten Versuchszeitraumes täglich gewogen. Dies erschien insofern ratsam, als beispielsweise eine der Versuchspersonen Sportstudent war, wobei naturgemäß der Arbeitsumsatz (und damit auch der Umrechnungsfaktor 1,6) zwischen Tagen mit aktivem Training und Tagen mit theoretischen Vorlesungen erheblich schwanken konnte. Diese Ungenauigkeit allerdings wurde wenige Tage nach Versuchsbeginn dadurch beseitigt, daß die Versuchsperson eine Unterschenkelfraktur erlitt. Die weiteren Gewichtskontrollen erfolgten dann mit Gips, dessen Gewicht nach Entfernung bestimmt wurde und von den jeweiligen Werten subtrahiert wurde. Insgesamt kam es lediglich zu geringfügigen Gewichtsschwankungen nach beiden Seiten; eine bleibende Tendenz zur Gewichtszunahme oder -abnahme konnte nicht festgestellt werden. Das mittlere Gewicht aller Versuchspersonen über den gesamten Zeitraum von 14 Tagen betrug $69,64 \pm 0,036$ kg bei einer Standardabweichung von 0,136 kg. Genauen Aufschluß über die Gewichte der einzelnen Versuchspersonen, sowie Mittelwerte, Standardabweichungen und mittleren Fehler gibt Tabelle 15.

5. Purinbelastung

Als Purinträger wurde hochgereinigte Ribonukleinsäure aus Hefe der Firma BIOCHEMIKA BOEHRINGER, Tutzing, verwendet. Entsprechend einer von der Firma durchgeführten säulenchromatographischen Analyse enthält diese die Nukleotide AMP (Adenosin-Mono-Phosphat), GMP (Guanosinmonophosphat), CMP (Cytidinmonophosphat) und UMP (Uridinmonophosphat) im Verhältnis 1 : 1 : 0,8 : 1. Wie aus Abbildung I zu ersehen ist, erhielten die Versuchspersonen vom 2. bis 14. Versuchstag täglich 4 Gramm dieser Ribonukleinsäure verabreicht. Diese Tagesrationen

TABELLE 15 GEWICHT (IN KG) VON 8 VERSUCHSPERSONEN AN 14 VERSUCHSTAGEN.

Lfd. Nr.	NAME	D. 5	D. 6	M. 7	D. 8	T. 9	S. 10	S. 11	M. 12	D. 13	M. 14	D. 15	T. 16	S. 17	S. 18	MITTELWERT APPROXIM. $\bar{X}_{AP}$	STANDARD- ABWEICHUNG $\pm \sigma$	MITTLERER FEHLER
1	A G	85,5	85,0	84,8	85,0	85,5	85,0	84,7	84,3	84,0	84,5	85,0	85,5	85,8	86,0	85,08	0,560	0,149
2	H S	57,5	58,0	57,2	56,9	57,0	57,2	57,0	57,5	57,7	57,8	57,5	57,6	57,5	57,2	57,40	0,326	0,087
3	F S	59,5	59,3	59,0	59,0	59,1	59,0	59,0	59,0	59,0	59,5	59,0	59,0	59,0	59,1	59,11	0,186	0,049
4	R U	80,0	81,0	80,5	80,0	80,0	80,0	80,0	79,0	79,0	79,0	79,5	79,6	79,3	79,0	79,71	0,617	0,165
5	L W	49,0	50,0	49,5	49,0	49,0	49,0	49,5	49,0	49,5	49,0	49,0	49,0	49,0	49,0	49,18	0,316	0,084
6	G G	71,0	70,2	70,3	70,6	70,1	70,0	70,3	70,0	70,7	70,5	71,0	70,6	70,5	70,5	70,45	0,330	0,088
7	H K	75,5	75,5	76,0	76,4	75,7	76,0	76,2	75,6	76,0	75,8	75,8	75,3	75,6	75,5	75,78	0,309	0,083
8	G E	80,5	80,2	81,0	80,0	80,3	80,5	80,7	80,5	80,3	80,0	80,2	80,9	80,7	80,5	80,45	0,306	0,082
$\bar{X}_{1-8}$		69,81	69,90	69,79	69,61	69,59	69,59	69,67	69,36	69,52	69,51	69,62	69,69	69,67	69,60	69,64	0,736	0,036

wurden mit der Analysenwaage abgewogen und in 16 ca. markstückgroße Oblatenkapseln à 250 mg eingefüllt. Mit der Essensausgabe für den nächsten Tag erhielt dann jeder Teilnehmer jeweils 16 gefüllte Kapseln, die in kleine Gläser abgepackt und mit dem Datum des Verzehrs versehen waren. Um eine möglichst gleichmäßige Purinzufuhr zu erreichen und um die Tagesschwankungen zwischen den einzelnen Versuchspersonen annähernd zu synchronisieren, wurde die Einnahme von je 4 Kapseln zwischen 8 und 9 Uhr, um 12 Uhr, um 16 Uhr und um 20 Uhr vorgeschrieben.

Die Gabe von 4 Gramm RNA-Pulver entsprach einer Purin-N-Menge von 457,6 mg. Stellt man hierzu noch den Purin-N-Gehalt der industriellen Fertiggerichte in Rechnung, so betrug die tägliche Purin-N-Zufuhr im Mittel 568,49 mg / die (Tabelle 16) bei einer maximalen Schwankungsbreite von 0,806 %. Der mittlere prozentuale Anteil am gesamten Purin-N betrug für die industriellen Fertiggerichte 19,50 %, für RNA 80,5 %.

6. Harnsäuresynthesehemmer

Nach einer ersten Messung der Harnsäureplasmakonzentrationen der 8 Versuchspersonen erfolgte eine Unterteilung des Kollektivs in zwei Gruppen zu je 4 Teilnehmern, wobei der Gruppe A Allopurinol (Allopurinol RegNr. Z 73, Ö Sp RegNr. 13512, IKS Nr. 32'917 CHARG 1456 x) und der Gruppe T Thiopurinol (ENDAK R Chargen-Nr. 73 0116/PT) in einer Dosierung von 300 mg / VP (3 Tabletten zu à 100 mg) am Morgen des 11. Versuchstages verabreicht werden sollte. Hierbei wurden jeweils die beiden höchsten, die beiden niedrigsten und die mittleren Ausgangswerte den gegensätzlichen Gruppen zugeordnet. So ergab sich ein mittlerer Ausgangswert für die Harnsäureplasmakonzentration in der Gruppe "Allopurinol" von $4,336 \pm 1,055$ (mittlerer Fehler) mg/100 ml sowie in der Gruppe "Thiopurinol" von $4,574 \pm 0,527$ mg/100 ml. Bemerkt sei noch, daß den Teilnehmern - mit Ausnahme der beiden Leiter der Studie, welche selbst als Versuchspersonen fungierten - die Zugehörigkeit zu der betreffenden Gruppe nicht bekannt war, um eine dadurch denkbare Beeinflussung der Ergebnisse auszuschalten.

	SO	MO	DI	MI	DO	FR	SA	$\bar{x}$	σ
HIPP	110,0	110,41	112,91	110,41	113,74	109,16	109,58	110,89	$\pm 1,74$
4g RNA	457,6	457,6	457,6	457,6	457,6	457,6	457,6	457,6	± 0
SUMME	567,6	568,01	570,51	568,01	571,34	566,76	567,18	568,49	$\pm 1,74$

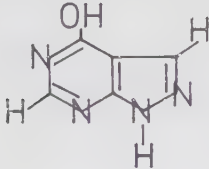
MITTLERER prozentualer ANTEIL am gesamten PURIN-N:

HIPP- GERICHTE : 19,50 %

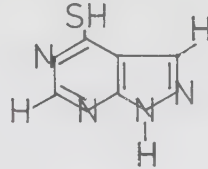
RNA 80,5 %

TABELLE 16 PURIN-N - ZUFUHR pro TAG und VERSUCHSPERSON.

Beide verwendeten Harnsäuresynthesehemmer sind Pyrazolo-pyrimidine, wobei Allopurinol (4-hydroxypyrazolo-(3, - 4d)-pyrimidin) in Position 4 eine OH-Gruppe trägt, die bei Thiopurinol (4-mercapto-pyrazolo-(3, - 4d)-pyrimidin durch eine SH-Gruppe ersetzt ist (DELBARRE 1968 (20)).



ALLOPURINOL



THIOPURINOL

7. Beeinflussende Pharmaka

Um eine mögliche Verfälschung der Versuchsergebnisse durch anderweitige Arzneimittel auszuschließen, wurde während der gesamten Dauer der Studie die Einnahme von Pharmaka (auch Kopfschmerzmittel oder Schlafmittel) ausdrücklich untersagt. Insbesondere wurde gewarnt vor einer Reihe von Medikamenten, welche die Harnsäurerückresorption hemmen und insofern die Verwertbarkeit der Meßergebnisse beeinflussen konnten. Hierzu zählen vor allem:

Uricosurica, nämlich N-substituierte Sulfonamide, Derivate der Phenylbutazonsäure, die analog wirkenden Vitamin -K- Antagonisten vom Kumin und vom Phenylindandiontyp sowie auch Salicylate.

Die Diät wurde lediglich mit Supradyn^R Brausetabletten ergänzt, um die Entstehung eines Vitamindefizits zu vermeiden. Für auftretende Obstipationen wurde Obstinol^R (ein Paraffinpräparat) für eventuelle stärkere Diarrhoen Reasec^R Tabletten bereitgehalten. Beide Substanzen wurden jedoch während des gesamten Versuchszeitraumes in keinem Fall benötigt.

IV. Bestimmung der Primärparameter

1. Bestimmung der Harnsäurekonzentrationen im Serum und im Urin

a) Allgemeines

Die Messung der Harnsäurekonzentration im Plasma und Urin erfolgte nach der Methode von PRAETORIUS und POULSEN (1953 (64)) in der Modifikation von ZÖLLNER (1963 (88)). Diese enzymatische Bestimmungsmethode wurde mit URICASE LÖWENS am UV-Photometer (Beckmann Photometer DU Modell G 2400) im UV-Messbereich bei einer Wellenlänge von 293 nm durchgeführt. Die Aktivität der Uricase wird in Einheiten (units) definiert, wobei einer Einheit diejenige Enzymmenge entspricht, die unter standardisierten Bedingungen 1 Mikrogramm Harnsäure pro Minute abbaut. In der vorliegenden Studie wurde Uricase mit einer Aktivität von 75 Einheiten pro Ampulle verwendet. (Chargen: Uricase Lot A 18 A, sowie Uricase Lot A 26 C).

b) Methodik und Prinzip

Harnsäure besitzt im ultravioletten Anteil des Spektrums eine charakteristische Absorptionsbande mit einem Maximum bei einer Wellenlänge von 293 nm. Durch das Enzym Uricase wird Harnsäure in Allantoin umgewandelt, das seinerseits bei dieser Wellenlänge keine Absorption zeigt. Auf dieser Tatsache nun beruht die enzymatische Bestimmungsmethode: Es wird im Prinzip der Extinktionsabfall zwischen Proben ohne Uricasezusatz und Proben nach Uricasezusatz bestimmt. Nunmehr ist nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz beim Durchgang von Licht durch eine Flüssigkeit, in der eine absorbierende Substanz gelöst ist, die relative Abnahme der Strahlungsintensität proportional der Konzentration der gelösten Substanz, d.h. der Zahl der absorbierenden Teilchen, die sich im Strahlengang befinden. Bei Verwendung der unten angegebenen Glycinpuffergebräuchslösung sowie unter Berücksichtigung der Verdünnungsverhältnisse ergibt sich nach ZÖLLNER (1963 (88)) ein Extinktionsabfall 0,075 für eine Harnsäurekonzentration von 1 Mikrogramm/ml und eine Schichtdicke von 1 cm. Hierauf basiert die später erläuterte Berechnung der Konzentration.

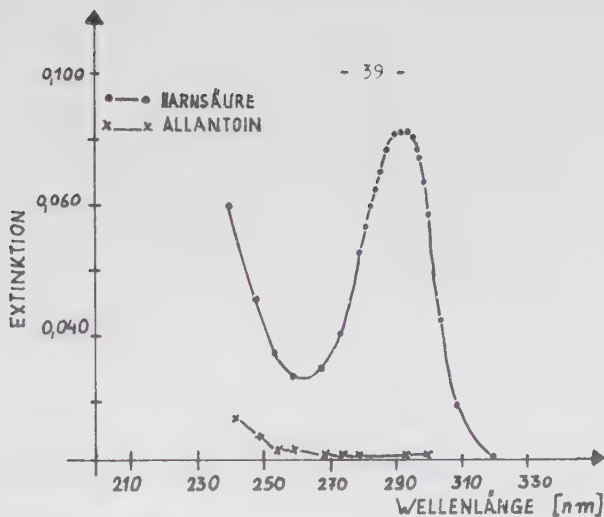


ABBILDUNG II

ABSORPTIONSSPEKTRUM der HARNSÄURE und des ABBAU-
 PRODUKTES ALLANTOIN (nach ZÖLLNER)

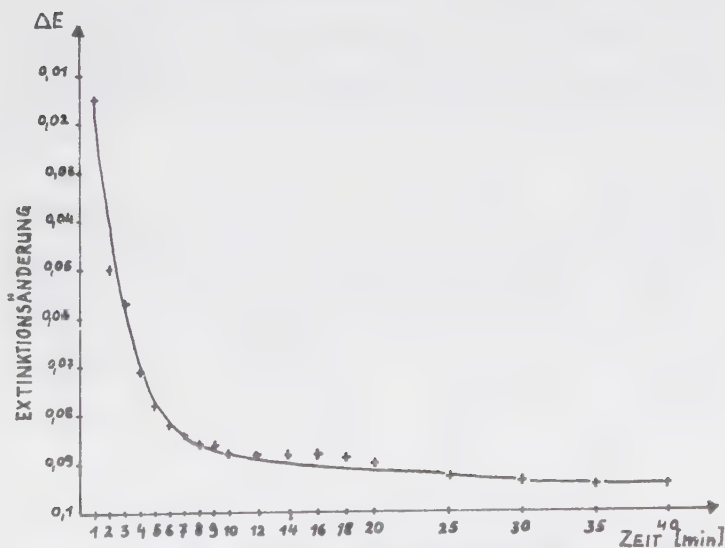


ABBILDUNG III

HARNSÄUREABBAU: EXTINKTIONSÄNDERUNG nach URICASEZUSATZ

$$-\log \frac{I}{I_0} = E = c \cdot d \cdot \epsilon = \log \frac{I_0}{I}$$

Lambert-Beer'sches Gesetz

- I = durchtretender Lichtstrom
- I₀ = eingestrahelter Lichtstrom
- E = Extinktion
- c = Konzentration des untersuchten Stoffes in mol/ml
- d = Schichtdicke der Meßprobe in cm
- ε = molarer dekadischer Extinktionskoeffizient

Abbildung II zeigt das Absorptionsspektrum der Harnsäure und seines Abbauproduktes Allantoin (nach ZÖLLNER).

c) Zur Bestimmung verwendete bzw. zubereitete Lösungen

ca) Glycinpufferstammlösung: 0,66 molar, pH = 9,3

Diese Lösung wurde fertig von der Apotheke bezogen. Sie ist über Chloroform im Kühlschrank aufbewahrt haltbar. Das pH mußte hierbei jeweils an der Glaselektrode kontrolliert werden.

cb) Glycinpuffergebrauchslösung: 25 ml der Stammlösung werden mit aqua bidestillata in einem entsprechenden Meßzylinder ad 250 ml aufgefüllt (Verdünnung 1 : 10). Innerhalb einer Messungsreihe darf jeweils nur die gleiche Gebrauchslösung verwendet werden. Einschließlich der zur Herstellung der Uricasegebrauchslösung verwendeten Menge von ca. 50,0 ml waren also pro Analyse ca. 80 ml nötig.

cc) Enzympräparat Uricase Løwens in Ampullen ("Løwens" Kemiske Fabrik Kopenhagen).

cd) Uricasestammlösung: Der Inhalt einer Uricase-Trockenampulle wird in 0,25 ml der Puffergebrauchslösung aufgelöst. Diese Lösung ist im Kühlschrank ca. 14 Tage haltbar. Vor der weiteren Verarbeitung zur Uricasegebrauchslösung muß mindestens eine Pause von 15 Minuten eingelegt werden.

ce) Uricasegebrauchslösung: Die gesamte Menge der Uricasestammlösung wird in einem Meßkölbchen mit Puffergebrauchslösung ad 50,0 ml aufgefüllt. Dies entspricht einer Verdünnung von 1 : 200, d.h. ein ml enthält 1,5 Einheiten Uricase. Nach ZÖLLNER (1963 (88)) liegt die Eigenextinktion dieser Lösung zwischen 0,010 und 0,015, während JAKOB (1972 (46)) Werte zwischen 0,011 und 0,018 angibt. Im vorliegenden Versuch wurden diese Messungen bestätigt, es ergaben sich Eigenextinktionen in derselben Größe.

d) Vorversuch

Um einen Anhaltspunkt dafür zu haben, nach welcher Zeit (gerechnet ab Uricasezusatz) ein vollständiger Abbau der vorhandenen Harnsäure in Allantoin erfolgt ist, wurde in einem Vorversuch eine Zeitwirkungskurve des Harnsäureabbaus durch Uricase erstellt. Als Testsubstanz hierzu diente SERONORM^R der Firma Nyegaard. Es wurden in 19 Einzelmessungen nach verschiedenen Zeiten die Extinktionsänderungen einer Seronormverdünnung (mit bekanntem Harnsäuregehalt) nach Zusatz von 1 ml der Uricasegebrauchslösung gegen den Vergleichswert Seronormverdünnung ohne Uricasezusatz abgelesen. Hierbei ergaben sich folgende Meßwerte:

Min. nach Uricasezusatz	Extinktions- änderung	Min. nach Uricasezugabe	Extinktions- änderung
1	0,015	12	0,088
2	0,050	14	0,088
3	0,057	16	0,088
4	0,071	18	0,089
5	0,078	20	0,090
6	0,082	25	0,093
7	0,084	30	0,094
8	0,086	35	0,095
9	0,086	40	0,095
10	0,088		

Tabelle 17: Meßwerte zu Abbildung III

Das Ergebnis dieses Vorversuches ist in Abbildung III graphisch dargestellt. Daraus wird ersichtlich, daß bei der gewählten Verdünnung der Uricasegebrauchslösung von 1 : 200 ein vollständiger Abbau der

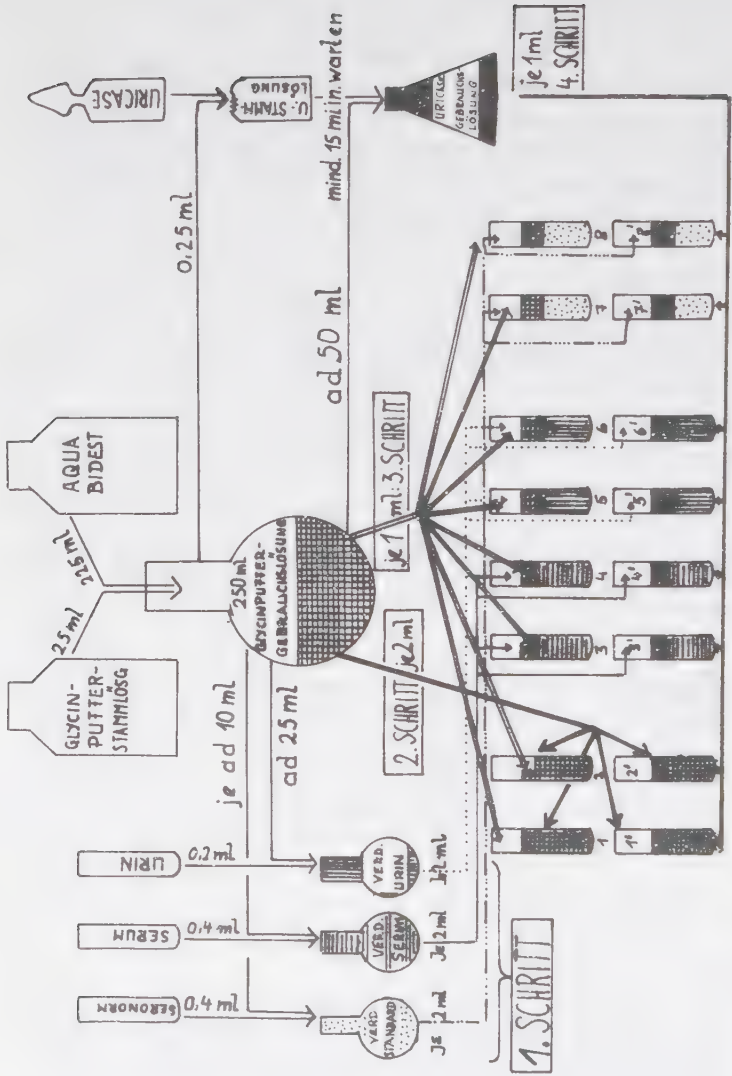


ABBILDUNG IV Schema zur Harnsäurebestimmung

Harnsäure zu Allantoin nach 40 Minuten stattgefunden hat. Diese Zeit korreliert recht gut mit den Angaben von ZÖLLNER (1963 (88)) sowie mit den Ergebnissen von PERMANETTER (1976 (62)), die bei einer Verdünnung der Uricasegebrauchslösung auf 1 : 100 eine Wartezeit von 20 - 25 Minuten vorschreiben. Um bei den eigentlichen Messungen sicher zu gehen, daß die Uricasereaktion jeweils abgeschlossen war, wurde die Ablesung der Serumansätze in Stichproben nach weiteren 5 Minuten wiederholt. Hierbei ergaben sich keine Änderungen der gemessenen Extinktionswerte mehr.

e) Durchführung der Harnsäurebestimmung

Zur besseren Veranschaulichung ist der gesamte Arbeitsgang der Ansätze für die Photometrie in Abbildung IV dargestellt. Nach Herstellung der in Abschnitt c) beschriebenen Lösungen erfolgt zunächst die Verdünnung der zu untersuchenden Flüssigkeit mit Glycinpuffergebrauchslösung.

ea) 0,4 ml Serum werden in einem Meßkölbchen mit Puffergebrauchslösung ad 10,0 ml verdünnt (Verdünnung 1 : 25). Hierbei ist zu beachten, daß Serum im alkalischen Milieu leicht schäumt. Daher darf erst geschüttelt werden, wenn das Kölbchen bis zur Marke aufgefüllt ist. Die Kölbchen müssen sofort mit Glasstöpsel luftdicht verschlossen werden, da Harnsäure im alkalischen Milieu an der Luft oxydiert.

eb) Ganz analog wird mit Seronorm^R, das bei unseren Messungen als Standard diente, verfahren.

ec) Von den aliquoten Urinproben werden 0,2 ml mit Puffergebrauchslösung ad 25,0 ml aufgefüllt (Urinverdünnung 1 : 125).

In einem Ständer werden nun, wie aus Abbildung IV zu ersehen ist, 2 Reihen Reagenzgläser vorbereitet: Von links nach rechts jeweils 4 Gläser (2 + 2 hintereinander angeordnet) zur Messung der Uricaseigenextinktion, sowie zur Messung der Harnsäurekonzentration im Plasma, im Urin und zur Kontrolle im Seronorm. (Jeweils Doppelbestimmungen).

Nun erfolgt das Einpipettieren in vier Schritten:

1. Schritt: Je 2 ml verdünntes Serum, Urin und Standard in die 6 rechten Reagenzgläser der hinteren Reihe (Glas 3 - 8).
2. Schritt: Je 2 ml Puffergebrauchslösung in die 4 links stehenden Gläser (2 vordere, 2 hintere Reihe) (Glas 1, 2, 1', 2').
3. Schritt: Je 1 ml Puffergebrauchslösung in alle Gläser der hinteren Reihe (Gläser 1 - 8).
4. Schritt: Je 1 ml der Uricasegebrauchslösung in jedes Glas der vorderen Reihe (Gläser 1' - 8'). Die Uricasezugabe darf erst zuletzt erfolgen, um eine Verunreinigung der anderen Ansätze mit dem Enzym zu vermeiden. Nun werden alle Gläser gut durchgeschüttelt und anschließend bis zur Messung 40 Minuten gewartet.

Die Photometrie wurde am Spektralphotometer Beckmann DU Modell G 2400 bei einer Wellenlänge von 293 nm mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke durchgeführt. Zuerst wird die Uricaseeigenextinktion bestimmt: Hierzu wird die Extinktion von Glas 1' gegen den Nullwert in Glas 1 abgelesen. Analog wird die Doppelbestimmung mit den Gläsern 2' gegen 2 durchgeführt.

Bei den Serum- (bzw. Urin- oder Standard-)ansätzen hingegen diente jeweils das Glas der vorderen Reihe als Nullwert für die Ablesung der Extinktionen der hinteren Gläser. Demgemäß wurde 3 gegen 3', (Doppelbestimmung 4 gegen 4') für die Serumkonzentration, 5 gegen 5' (Doppelbestimmung 6 gegen 6') für die Urinkonzentration, sowie 7 und 8 gegen 7' und 8' für die Harnsäurekonzentration in der Standardlösung abgelesen. Die Quarzküvetten wurden am Boden mit wasserfestem Filzschreiber markiert, um jeweils dieselbe Küvette für Proben mit Uricase sowie die andere für Proben ohne Uricase zu verwenden.

f) Berechnung

Da das Harnsäureabbauprodukt Allantoin bei einer Wellenlänge von 293 nm keine Eigenabsorption besitzt (vgl. ZÖLLNER 1963 (88)), ist die nach Uricasezusatz auftretende Extinktionsdifferenz praktisch gleich der Extinktion der Harnsäure ($= E_{\text{Hsr}}$). Dagegen besitzt das Enzym Uricase

in diesem Wellenlängenbereich eine Eigenextinktion, die deswegen in Rechnung gesetzt werden muß, weil es jeweils nur einem der Ansätze zugesetzt wird. Folglich ist die Harnsäurekonzentration proportional der Summe aus Extinktion der Harnsäure plus Eigenextinktion der Uricase ($= E_{Hsr} + E_U$). Nach JAKOB (1972 (46)) ergeben sich somit für die Berechnung folgende Überlegungen:

1. Die Harnsäurekonzentration ist proportional der Extinktion
(f = Proportionalitätsfaktor)

$$(Hsr) = f \times (E_{Hsr} + E_U)$$

2. Da der Extinktionskoeffizient für eine Lösung von 1 Mikrogramm/ml in der 1 cm Küvette 0,075 beträgt, ist die Konzentration im Versuchsansatz proportional:

$$\text{Formel a) } (Hsr) = \frac{f \times (E_U + E_{Hsr})}{0,075} \text{ Mikrogramm/ml}$$

3. Unter Berücksichtigung der Verdünnung berechnet sich daraus die Harnsäurekonzentration im Serum:

$$\text{Formel b) } (Hsr) = \frac{(E_{Hsr} + E_U) \times \overset{\text{IIa}}{3} \times \overset{\text{IIIa}}{10} \times \overset{\text{VI}}{100}}{\underset{\text{I}}{0,075} \times \underset{\text{IIb}}{2} \times \underset{\text{IIIb}}{0,4} \times \underset{\text{V}}{1000}} \quad (\text{mg/100 ml})$$

4. Durch Kürzen ergibt sich daraus: für die Harnsäurekonzentration im Serum:

$$\text{Formel c) } (Hsr) = \frac{(E_{Hsr} + E_U) \times 100}{2} \quad (\text{mg/100 ml})$$

5. Analog ergibt für die Berechnung der Harnsäurekonzentration im Urin:

$$\text{Formel d) } (Hsr) = \frac{(E_{Hsr} + E_U) \times \overset{\text{IIa}}{3} \times \overset{\text{IVa}}{25} \times \overset{\text{IV}}{100}}{\underset{\text{IIb}}{0,075} \times \underset{\text{IVb}}{0,2} \times \underset{\text{V}}{1000}} \quad (\text{mg/100 ml})$$

6. Durch Kürzen ergibt sich daraus für die Harnsäurekonzentration im Urin:

$$\text{Formel e) } (H_{\text{sr}}) = E_{\text{Hsr}} + E_{\text{U}} \times 250 \text{ (mg/100 ml)}$$

7. Erläuterung der römischen Zahlen in den Formeln:

- I Extinktionskoeffizient nach ZÖLLNER (1963 (88))
- IIa/IIb 2 ml Serum bzw. Urin und 1 ml Uricasegebrauchslösung ergeben 2 Anteile Serum bzw. Urin in 3 Gesamtanteilen, also ist die Multiplikation mit 3/2 nötig, um die Originalkonzentration zu erhalten.
- IIIa/IIIb 0,4 ml Serum werden mit Puffergebrauchslösung auf 10 ml verdünnt.
- IVa/IVb 0,2 ml Urin werden mit Puffergebrauchslösung auf 25 ml verdünnt.
- V Faktor 1000 zur Umrechnung von Mikrogramm in mg (vgl. Dimension der Formeln a bzw. b und d).
- VI Faktor 100 zur Umrechnung von mg/ml in mg/100 ml (vgl. Dimension der Formeln a und b bzw. d).

g) Eichkurve

Die vor Versuchsbeginn erstellte Eichkurve zeigt Abbildung V, die zugehörigen Meßwerte sind aus Tabelle 18 zu entnehmen. Als Ausgangslösung diente hierbei SERONORM^R, ein Standard der Firma Nyegaard & Co., mit einer Harnsäurekonzentration von 5,9 mg/100 ml. Daraus nun wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt und zwar in der Weise, daß Lösungen mit einer Harnsäurekonzentration von 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5 und 1,0 mg/100 ml entstanden. Die Eigenextinktion der Uricase betrug dabei 0,010 im Mittel. Die nach der photometrischen Messung berechneten Werte zeigten eine durchschnittliche Abweichung von 0,80 % vom erwarteten Wert.

HARNSÄURE- KONZENTR. [mg/100ml]	$\Delta E_{\text{Hsr I}}$	$\Delta E_{\text{Hsr II}}$	$\Delta E_{\text{Hsr } \frac{\text{I}+\text{II}}{2}}$	$\Delta E_{\text{Hsr}} + \Delta E_{\text{U}}$	errechnete Hsr - Konz. [mg/100ml]
5,9	0,110	0,106	0,108	0,118	5,9
5,0	0,091	0,090	0,0905	0,1005	5,025
4,5	0,082	0,080	0,081	0,091	4,55
4,0	0,070	0,070	0,070	0,080	4,0
3,5	0,058	0,060	0,059	0,069	3,45
3,0	0,049	0,050	0,0495	0,0595	2,975
2,5	0,040	0,040	0,040	0,050	2,5
2,0	0,029	0,031	0,030	0,040	2,0
1,5	0,019	0,020	0,0195	0,0295	1,475
1,0	0,009	0,010	0,0095	0,0195	0,975

URICASEEIGENEXTINKTION: $E_x = 0,009$ $E_k = 0,011$ $E_{\text{MITTEL}} = 0,010$

TABELLE 18 MESSWERTE FÜR DIE EICHKURVE ZUR
ZUR HARNSÄUREBESTIMMUNG nach ZÖLLNER

$\Delta E_{\text{Hsr I}} / \Delta E_{\text{Hsr II}}$ = 1. bzw. 2. Messung der Extinktion

$\Delta E_{\frac{\text{Hsr I}+\text{II}}{2}}$ = Mittelwert der Messungen

$\Delta E_{\text{Hsr}} + \Delta E_{\text{U}}$ = Summe Harnsäure- + Uricase - Extinktion

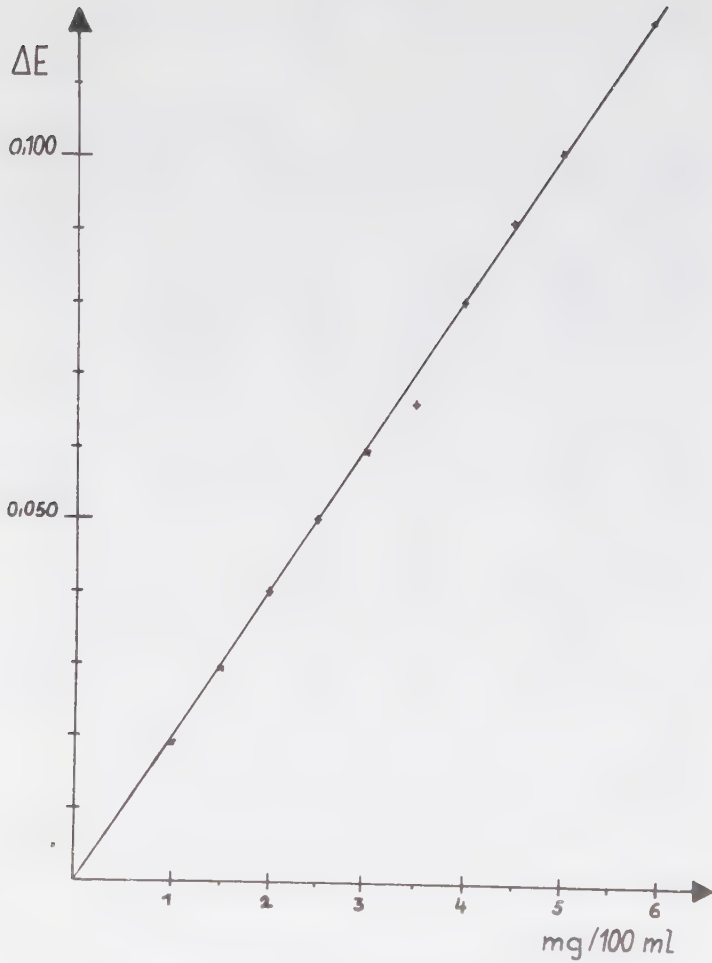


ABBILDUNG V EICHKURVE zur HARNSÄUREBESTIMMUNG nach ZÖLLNER

2. Kreatininbestimmung

Die Kreatininbestimmung im Serum und im Urin erfolgte mit einem Autoanalyser der Firma Technicon Co. Ltd., London. Dieses Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Jaffe-Reaktion: Kreatinin bildet mit Pikrinsäure in alkalischer Lösung eine rotbraune Farbe, deren Intensität bei 505 nm photometrisch bestimmt wird. Diese Methode ist eine Modifikation der automatischen Bestimmung von FOLIN und WU (1949 (26)), die modifiziert wurde von STEVENS et.al. (1961 (77)).

3. Orotsäurebestimmung

a) Methodik und Prinzip

Die Messung der Orotsäure erfolgte nach der Methode von STAJNER et. al. (1968 (76)), die eine spektrophotometrische Messung beschreiben, die auf Arbeiten von TSUJI (1961 (79)) basiert. Das Prinzip des Orotsäurenachweises beruht hierbei auf der Deproteinierung des Serums mittels Uranyllessigester und der Verwandlung der Orotsäure durch Bromation in 5,5 - Dibrombarbitursäure und nachfolgende Debromation in Barbitursäure. Letztere ergibt mit p - Dimethylaminobenzaldehyd die intensiv gefärbte 5 - (p - dimethylaminobenzyliden) - Barbitursäure. Dieser Farbkomplex hält sich mehrere Stunden stabil. Nach FOX et. al (1970 (27)) erfaßt diese Bestimmungsmethode Orotsäure und Orotidin. Sie werden in der vorliegenden Arbeit als "Orotsäure" zusammengefaßt.

b) Benötigte Reagentien:

1. 0,4 m Na-Citratpuffer mit HCL, pH 2,5
2. Gesättigtes Bromwasser
3. 5 %ige Lösung von L-Ascorbinsäure in aqua dest.
4. 2,5 %ige Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd in n-Propanol
5. 1,65 g Uranylacetat ($\text{UO}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) in 100 ml aqua dest.
6. n-Butylacetat p.a.
7. Orotsäurestammlösung: 2 mg in 100 ml aqua dest.

c) Durchführung der Bestimmung

ca) Vorbemerkungen

Na-Citrat Puffer, L-Ascorbinsäure und Uranylacetat müssen unbedingt im Kühlschrank aufbewahrt und auch von der Apotheke bereits gekühlt ausgeliefert werden. Wird die Lösung von Uranylacetat selbst angesetzt (1,65 g in 100 ml aqua dest.), so muß sie wegen der sehr schlechten Löslichkeit unbedingt einen Tag stehen.

cb) Standardmethode

Leerwert: 4 ml aqua dest.

Standard: 3 ml aqua dest. + 1 ml Orotsäurestammllösung (2 mg%)

Probe: 3 ml aqua dest. + 1 ml vom abzentrifugierten Urin oder Serum.

Urin zentrifugieren: 5 - 6 Min. bei 4000 U/min.

Ansätze gut durchmischen! Überall (auch in Leerwert und Standard) wird sodann unter Schütteln tropfenweise 1 ml Uranylacetat zugegeben, um Eiweiß zu fällen. Leerwert und Standard verfärben sich gelblich, Urin wird trüb. Darauf wird erneut für 10 Minuten bei 4000 U/min. zentrifugiert, um die ausgefällten Proteine zu sedimentieren. Der Überstand wird dann jeweils in neue Reagenzgläser dekantiert und davon je ein Ansatz gemacht. Dazu gibt man je 2,5 ml in die letzte Gläserreihe. Wesentlich ist, daß in dieser letzten Gläserreihe nur Glasreagenzgläser benützt werden dürfen, da n-Butylacetat die üblichen Plastikgläser auflöst. Nun werden (auch in Leerwert und Standard) je 2 ml Na-Citrat Puffer zugegeben. (Gut durchschütteln!). Dann erfolgt die Zugabe von 0,5 ml gesättigtem Bromwasser in jedes Glas (auch zu L. und S.). Von diesem Zeitpunkt an muß wegen der giftigen Bromdämpfe unter dem Abzug gearbeitet werden! Nach der Bromzugabe wird wiederum gut geschüttelt, es resultiert eine bräunliche Verfärbung. 60 sec. nach Bromzugabe wird überall 1 ml L-Ascorbinsäure einpipettiert. Das Zeitintervall von 60 Sekunden ist nicht kritisch, da man ähnliche Resultate auch nach 20 sec. bis zu 5 Minuten erhält. Nach gutem Durchschütteln kommen nun alle Ansätze für 5 Minuten in ein Wasserbad von 40° C (vorher anwärmen!). Nach der Debromierung

werden sie wieder herausgenommen und je 2 ml p-Dimethylaminobenzaldehyd, 2,5 %ige Lösung in n-Propanol zugegeben. (Vorsicht feuergefährlich!). Gut durchschütteln, sodann alles erneut für 10 Minuten in ein Wasserbad von 40° C. Nach der Entfernung aus dem Wasserbad und nach Abkühlung werden nunmehr je 4 ml N-Butylacetat zur Extraktion der gebildeten 5-(p-dimethylaminobenzyliden)-Barbitursäure hinzugegeben. (Vorsicht sehr feuergefährlich!). Um eine optimale Extraktion des Farbkomplexes mit n-Butylacetat zu erreichen, wird jedes Reagenzglas einzeln mit Parafilm gut durchgeschüttelt und so eine weitgehende Durchmischung der Phasen ermöglicht. Anschließend wird die Trennung der Phasen durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 4000 U/min erreicht. Nun kann die obere Phase der zweiphasigen Lösung (etwa 3 ml) abpipettiert und photometriert werden. Wenn dabei etwas zurückläuft, so muß erneut kurzzeitig zentrifugiert werden, um bei der Photometrie nur eine Phase zu erhalten.

cc) Photometrische Messung:

Die Messung wurde am Beckmann Photometer DU Modell G 2400 mit Glühllicht (Wolframlampe) bei einer Wellenlänge von 458 nm durchgeführt. Die Leerextinktion der Glasküvetten 103/1 cm Schichtdicke mußte jeweils auf Gleichheit überprüft werden. Ab einer Extinktion von 1,0 sollte der Urin mit N-Butylacetat vorverdünnert werden.

Arbeitsweise: Bei geschlossenem Strahlengang Dunkelstrom auf 0 stellen. Dann bei geöffnetem Strahlengang Leerwert in den Lichtweg stellen und durch Spaltvariation auf 0 einstellen. Dabei muß die Skala für die Transmission und Extinktion auf 0 stehen. Dann Probe in den Lichtweg geben und an Drehknopf Transmittance so lange drehen, bis auf Skala 14 wieder 0 erreicht ist. Dann Standard herausnehmen und mit Probe gegen Leerwert dieselbe Messung durchführen.

cd) Berechnung:

Nach STAJNER et.al. (1968 (76)) erhält man die gesuchte Orotsäurekonzentration nach der Formel:

$$\frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \times 20 = \text{Mikrogramm Orotsäure in 1 ml Serum oder Urin}$$

Oder durch Veränderung der Dimension:

$$\frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \times 2 = \text{mg Orotsäure / 100 ml Serum oder Urin}$$

Der Fehler der Methode überschreitet nach sorgfältiger Durchführung der Analyse nicht $\pm 3 \%$ bei einer Konzentration von 10,0 Mikrogramm in der Probe.

d) Eichkurve für Orotsäure

Die vor Versuchsbeginn erstellte Eichkurve für die Orotosäurebestimmung zeigt Abbildung VI. Alle zugehörigen Meßwerte sind aus Tabelle 19 zu entnehmen. Hierzu wurden zwei verschiedene Verdünnungsreihen angesetzt:

1. Ausgehend von der Orotsäurestammlösung aus der Apotheke mit einer Konzentration von 2 mg/100 ml wurden Verdünnungen mit 2,0, 1,0, 0,5, 0,25, 0,125 und 0,065 mg Orotsäure/100 ml hergestellt.
2. Außerdem wurde nun noch eine zweite Verdünnungsreihe angesetzt,
 - a) um noch höhere Konzentrationsbereiche von Orotsäure mit in die Eichgerade einzubeziehen und
 - b) um durch eine wesentlich höhere Anzahl von Meßwerten die Eichgerade genauer festlegen zu können, insbesondere da sich zeigte, daß bei den niedrigsten Verdünnungen die Meßgenauigkeit geringer war.

Ausgehend von einer 10 mg%igen Lösung von Orotsäure in Aqua dest. (der Ansatz wurde 2 Stunden in einem Wasserbad von 40°C erwärmt, um eine vollständige Lösung zu erreichen) wurden in der Folge noch folgende Konzentrationen hergestellt: 10,0, 9,0, 8,0, 7,0, 6,0, 5,0, 4,0 und 3,0 mg Orotsäure in 100 ml Aqua dest. Die beiden höchsten Konzentrationen konnten nicht mehr gemessen werden, da die Skala am

Beckmann Photometer nur bis 2,0 reicht und die oberen Werte ohnedies durch den logarithmischen Maßstab bereits nur mehr zunehmend schwieriger ablesbar waren. Insgesamt ergab sich für die Eichgerade die Funktion

$$Y (= \text{Extinktion}) = 0,2 \times X (\text{mg Orotsäure} / 100 \text{ ml})$$

Die errechneten Konzentrationen zeigten eine mittlere prozentuale Abweichung von 2,1075 % gegenüber dem erwarteten Wert.

4. Bestimmung der Oxypurine Xanthin und Hypoxanthin im Urin

a) Allgemeines

Unter Oxypurinen seien in dieser Arbeit lediglich Xanthin und Hypoxanthin verstanden, obgleich hierzu beispielsweise auch Harnsäure gerechnet werden kann. Zur Bestimmung dieser Substanzen stehen eine Reihe von Methoden zur Verfügung, so eine chromatographische von BERGMANN (1958 (8)), eine colorimetrische von WILLIAMS (1950 (83)), eine von HÖGG (1966 (44)) aus der Arbeitsgruppe ZÖLLNER beschriebene Methode mit Ionenaustauschern sowie ein enzymatisch-spektrophotometrisches Verfahren von KALCKAR (1947 (49)). Letzteres basiert auf der Änderung des Absorptionsspektrums bei der Oxidation von Xanthin und Hypoxanthin zu Harnsäure und wurde von JORGENSEN und POULSEN (1955 (47)) und PETERSEN et. al. (1965 (63)) so modifiziert, daß es auch auf menschliches Plasma und Urin angewendet werden kann.

Auf demselben Prinzip beruht auch die in der vorliegenden Studie angewandte Methode zur Oxypurinbestimmung im Urin nach KLINENBERG et. al. (1967 (54)). Da hierbei nur bei einer Wellenlänge gemessen wird und zudem auch das pH des Puffers während der gesamten Reaktion konstant bleibt, ist die technische Durchführung einfacher, gleichzeitig aber auch die Spezifität größer als bei den vorgenannten Methoden.

PROTSAURE- KONZENTR. [mg/100ml]	EXTINKTION 1.Messung	EXTINKTION 2.Messung	EXTINKTION 3.Messung	EXTINKTION Mittelwert	errechnete Konzentr.	prozentuale Abweichung vom erwarteten Wert
0,065	0,013	0,009	0,014	0,012	0,060	7,69
0,125	0,028	0,023	0,024	0,025	0,125	—
0,25	0,047	0,053	0,049	0,0496	0,248	0,8
0,5	0,101	0,096	0,105	0,1006	0,503	0,6
1,0	0,206	0,196	0,205	0,2023	1,0115	1,15
2,0	0,409	0,401	0,390	0,400	2,00	—
3,0	0,623	0,590	0,614	0,6090	3,045	1,5
4,0	0,799	0,823	0,826	0,816	4,08	2,0
5,0	1,13	0,98	1,13	1,080	5,4	8,0
6,0	1,2	1,2	1,21	1,203	6,015	0,25
7,0	1,43	1,38	1,45	1,420	7,10	1,43
8,0	1,55	1,56	1,60	1,570	7,85	1,87
mittlere prozentuale Abweichung vom erwarteten Wert						2,1075

TABELLE 19

EXTINKTIONSWERTE f₅₄₆ PROTSAURE zur
AUFSTELLUNG einer EICHKURVE.

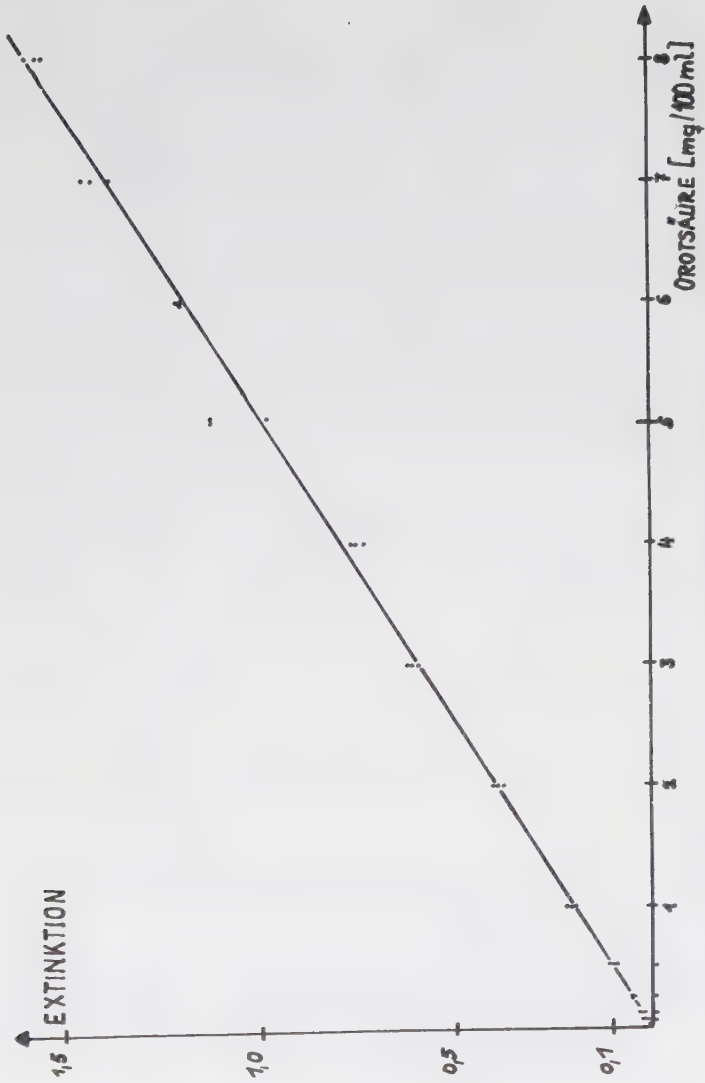


ABBILDUNG VI EICHGERADE ZUR OROTSÄUREBESTIMMUNG (je 3 Meßpunkte)

b) Prinzip

Sowohl Xanthin als auch Hypoxanthin besitzen im kurzwelligen UV-Bereich ein Absorptionsmaximum, welches mit zunehmender Wellenlänge abnimmt und schließlich bei 292 nm praktisch zu vernachlässigen ist. Hier jedoch besitzt Harnsäure ein Extinktionsmaximum. Werden nun die Oxyपुरine in alkalischem Milieu in Harnsäure umgewandelt, so ergibt sich eine Extinktionszunahme proportional der Menge der entstandenen Harnsäure (siehe Abbildung VII). Unter Einwirkung des Enzyms Uricase entsteht hieraus das Oxidationsprodukt Allantoin (vgl. Abbildung II), welches seinerseits wiederum hier keine Absorption zeigt. Die Kenntnis dieser spezifischen spektrophotometrischen Verhältnisse bildete bereits früher die Grundlage für Harnsäurebestimmungen (KALCKAR, 1947 (49), LIDDLE et. al., 1959 (56)) sowie für Oxyपुरinmessungen (KALCKAR (49), JORGENSEN und POULSEN, 1955 (47), PETERSEN et. al., 1965 (63)). Die Kombination beider Methoden nun erlaubte einerseits die Bestimmung der bereits vorhandenen Harnsäure, andererseits zugleich die Messung der gesamten Harnsäure nach Einwirkung der Xanthin-Oxidase. Die Differenz ergibt sodann die gesuchte Menge der Oxyपुरine.

c) Benötigte Reagenzien

1. Xanthin, chromatographisch rein, von der Firma Boehringer, Mannheim
2. Hypoxanthin, chromatographisch rein, von Boehringer, Mannheim
3. Harnsäure
4. Natrium-Pyrophosphat $\times 10 \text{ H}_2\text{O}$ -Puffer (0,1 molar, pH 8)
5. Uricase Loewens (75 U/Ampulle)
6. Xanthin-Oxidase aus Kuhmilch von Boehringer, Mannheim, mit einer spezifischen Aktivität von 0,4 U/mg bei 25° C und mit Hypoxanthin als Substrat. Eine Einheit (U) ist diejenige Menge, die 1 Mikromol Harnsäure aus Hypoxanthin pro Minute bei 25° C und einer Konzentration von 20 Mikrogramm/ml in einem 0,05 molaren Pyrophosphatpuffer bei pH 7,5 bildet.

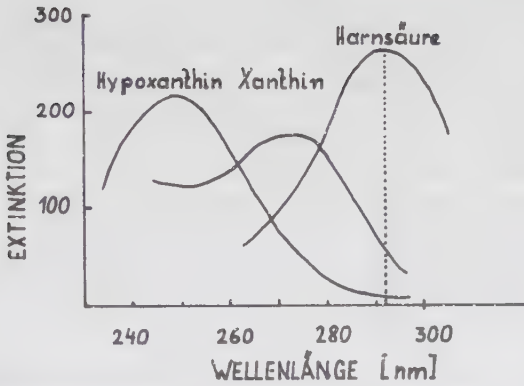


ABBILDUNG VII ABSORPTIONSSPEKTRUM von HYPOXANTHIN, XANTHIN und HARNSÄURE (nach KLINENBERG)

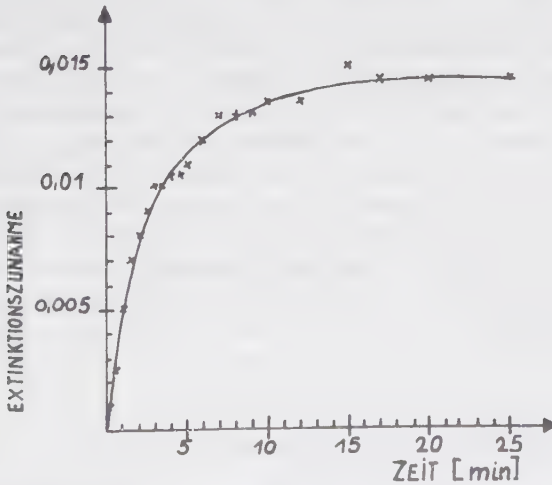


ABBILDUNG VIII Extinktionszunahme nach Zugabe von Xanthin-Oxidase durch Umwandlung der Oxypurine in Harnsäure (nach PERMANETTER)

Vor Gebrauch wurde die Xanthin-Oxidase mit obigem Puffer im Verhältnis 1 : 5 verdünnt. Der Urin wurde 1 : 50 mit Wasser verdünnt.

d) Durchführung

da) Bereits vorhandene Harnsäure

Die Bestimmung der im Urin bereits vorhandenen Harnsäure erfolgte nach der Methode von LIDDLE et. al. (1959 (56)). Ähnlich wie in Abbildung IV dargestellt, werden wieder 2 Reihen von Reagenzgläsern vorbereitet, welche mit den Ziffern 1, 2 und 3 für die hintere Reihe, 1', 2' und 3' für die vordere Reihe gekennzeichnet seien (jeweils Doppelbestimmungen). Nun werden für die Bestimmung der Enzymeigenextinktion in Glas 1 und 1' je 3 ml Puffer und 0,01 ml der Uricase-Lösung (25 U/ml) einpipettiert. In alle restlichen Gläser kommen nun 2 ml des Natrium-Pyrophosphat-Puffers und anschließend 1 ml des 1 : 50 verdünnten Urins. Schließlich gibt man noch in Glas 2' und 3' je 0,01 ml der Uricase-Lösung. Nach ca. 25 Minuten ist die vollständige Umwandlung der vorhandenen Harnsäure in Allantoin erfolgt und die photometrische Messung kann durchgeführt werden. Zuerst wird der Inhalt von Glas 1 gegen den Nullwert Wasser gemessen (ebenso dann als Doppelbestimmung Glas 1' gegen H_2O) und somit die Uricase-Eigenextinktion (E_U) bestimmt. Danach wird die Extinktion von Glas 2 (analog für die Doppelbestimmung Glas 3) gegen Wasser gemessen. Der Mittelwert ergibt die Extinktion ohne Uricase E_I . Für die Extinktion mit Uricase E_{II} nunmehr wird wieder als Doppelbestimmung Glas 2' (3') gegen Wasser abgelesen.

Berechnung: Der Extinktionskoeffizient für eine Harnsäurekonzentration von 1 Mikromol/ml beträgt 12,5. Da nun die Extinktion ausschließlich durch die Umwandlung von Harnsäure in Allantoin verändert wird, ist die Menge der vorhandenen Harnsäure proportional der Differenz $E_I - E_{II}$. Hierzu muß allerdings noch die Eigenextinktion der Uricase berücksichtigt werden, die noch addiert wird. Die Harnsäurekonzentration (und somit auch deren Extinktion E_{Hs}) ist also proportional $(E_I - E_{II}) + E_U$. Unter Berücksichtigung der Verdünnungen ergibt sich für die Harnsäurekonzentration:

$$\frac{\text{Mikromol Harnsäure}}{\text{ml Urin}} = \frac{E_{\text{Hs}}}{12,5} \times 3,01 \times 50$$

Hierbei entspricht der Faktor 3,01 der Verdünnung im Reagenzglas nach Uricase-Zugabe, der Faktor 50 der gewählten Urin-Verdünnung. Um die Einheit mg/100 ml zu erhalten, muß noch der Extinktionskoeffizient 0,745 in Rechnung gestellt werden, der der Extinktion einer Harnsäurelösung von 1 mg/100 ml bei einer Schichtdicke von 1 cm entspricht. Daraus ergibt sich:

$$\text{mg Harnsäure} / 100 \text{ ml} = \frac{E_{\text{Hs}}}{0,745} \times 3,01 \times 50$$

db) Gesamte Harnsäure (= vorhandene Harnsäure plus Harnsäure aus Oxypurinen) und Oxypurine

Hierzu werden zuerst die im Urin vorhandenen Oxypurine mit Hilfe des Enzyms Xanthin-Oxidase in Harnsäure umgewandelt. Es ergibt sich die "gesamte Harnsäure", bestehend aus der bereits vorhandenen plus der durch die Umwandlung der Oxypurine entstandenen Harnsäure. Diese nun kann wiederum durch Zugabe von Uricase zu Allantoin abgebaut werden und nach der Methode von LIDDLE et. al. (1959 (56)) bestimmt werden. Die Differenz aus gesamter Harnsäure minus der bereits vorhandenen Harnsäure gibt dann die gesuchte Oxypurinkonzentration an. Hierzu werden noch 4 weitere Reagenzgläser benötigt, die in Fortführung der Nummerierung von oben mit 4 und 5 für die hintere Reihe und 4' und 5' für die vordere Reihe bezeichnet werden. In alle 4 Gläser werden nun 2 ml Puffer, 1 ml des 1 : 50 verdünnten Urins und 0,01 ml der 1 : 50 verdünnten Xanthin-Oxidase-Lösung einpipettiert. Damit erfolgt überall eine Umwandlung der Oxypurine in Harnsäure, gekoppelt mit einer entsprechenden Extinktionszunahme (vgl. Abbildung VIII). Nur in Glas 4' und 5' gibt man abschließend 0,01 ml der Uricase-Lösung (75 U/ml). Damit erfolgt in diesen beiden Gläsern der Abbau zu Allantoin, der in etwa 25 Minuten abgeschlossen ist. Die Ablesung der Extinktionsdifferenz von Glas 4 (Doppelbestimmung Glas 5) gegen Wasser bei 292 nm ergibt E_{III} , die Ablesung der Gläser 4' und 5' mit Uricasezusatz gegen Wasser entspricht der Extinktion E_{IV} . Eine

Bestimmung der Xanthin-Oxidaseeigenextinktion erübrigt sich, da diese in allen 4 Gläsern enthalten ist und sich damit bei der Berechnung herauskürzt.

Berechnung: Bei der Konzentrationsberechnung der Oxypurine ergeben sich folgende Überlegungen:

1. Die Extinktion der gesamten Harnsäure ist: $E_{III} - E_{IV}$
2. Die Extinktion der bereits vorhandenen Harnsäure ist: $E_I - E_{II}$
3. Die Extinktion der von den Oxypurinen stammenden Harnsäure ist:
 $(E_{III} - E_{IV}) - (E_I - E_{II})$
4. Berücksichtigt man nun noch den Extinktionskoeffizienten 12,5, sowie die Urinverdünnung 1 : 50 und schließlich die nochmalige Verdünnung im Reagenzglas nach Zugabe beider Enzyme (Faktor 3,02), so ergibt sich für die Oxypurinkonzentration:

$$\frac{\text{Mikromol}}{\text{ml}} = \frac{(E_{III} - E_{IV}) - (E_I - E_{II})}{12,5 \text{ E/Mol/ml}} \times 3,02 \times 50$$

Die Multiplikation mit dem 24 h-Urin-Volumen ergibt dann die Oxypurinausscheidung in Mikromol/die.

V. Bestimmung der abgeleiteten Größen

1. Die Standardisierung der Körperoberfläche der Versuchspersonen erfolgte mittels des Umrechnungsfaktors $f = \frac{1,73}{\text{Körperoberfläche}}$
2. Harnzeitvolumen (HZV) aus Harnvolumen (V) und Zeit (t):
$$\text{HZV} = \frac{V}{t} \times f \text{ (ml/min)}$$
3. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mittels endogener Kreatinin-clearance.

$$\text{GFR} = \frac{U_{\text{Krea}}}{P_{\text{Krea}}} \times \text{HZV} \text{ (ml/min)}$$

wobei U_{Krea} bzw. P_{Krea} die Urin- bzw. Plasmakonzentration von

Kreatinin in mg/100 ml darstellen. Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mittels endogener Kreatininclearance schien nach Angaben von BUCHBORN (1967 (11)) geeignet, da unsere Versuchspersonen keine Einschränkungen der glomerulären Nierenfunktion erkennen ließen, so daß keine wesentliche Abweichung gegenüber der Inulin-Clearance zu erwarten war.

4. Harnsäureausscheidung: (H_{Hsr}):

$$H_{\text{Hsr}} = U_{\text{Hsr}} \times \text{HZV (mg/min) bzw.}$$

$$H_{\text{Hsr}} = U_{\text{Hsr}} \times \text{Urintagesvolumen (mg/24 h)}$$

$$(U_{\text{Hsr}} = \text{Harnsäurekonzentration im Urin})$$

5. Harnsäureclearance (C_{Hsr})

$$C_{\text{Hsr}} = \frac{U_{\text{Hsr}}}{P_{\text{Hsr}}} \times \text{HZV (ml/min)}$$

6. Harnsäure-Clearance bezogen auf glomeruläres Filtrat

$$C_{\text{Hsr}} \% = \frac{C_{\text{Hsr}} \times 100}{C_{\text{Krea}}} (\%)$$

7. Kreatininausscheidung (H_{Krea})

$$H_{\text{Krea}} = U_{\text{Krea}} \times \text{HZV (mg/min)}$$

8. Orotsäureausscheidung H_{orots}

$$H_{\text{orots}} = U_{\text{orots}} \times \text{HVZ (mg/min)}$$

9. Oxy purin-Ausscheidung $H_{\text{oyp.}}$

$$H_{\text{oyp.}} = U_{\text{oyp.}} \times \text{HZV (mg/min)}$$

VI. Hilfsmittel für die Versuchsdurchführungen

1. Vorbemerkung:

Sämtliche während der gesamten Studie gemessenen Werte, sowie alle daraus rechnerisch gewonnenen Ergebnisse, alle Kalkulationen beispielsweise bezüglich der Diät und alle Vorversuche wurden in einem DIN A 4 Laborbuch eingetragen.

2. Hilfsmittel:

a) Für alle Bestimmungen

Reagenzglasständer mit Reagenzgläsern (für Oxalsäurebestimmung unbedingt Glasreagenzgläser!)

Parafilm zum Verschließen (nicht für Kühlschrank geeignet)

Plastik- oder Glasstöpsel für die eingefrorenen Proben

Wasserfester Fettstift zum Beschriften (wird durch N-Butylacetat abgewischt!)

Analysenwaage

Auslaufpipetten (0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml)

Oblatenkapseln zur Einnahme der RNS

Beckmann Photometer DU Modell G 2400

Quarzküvetten (5 cm^3), 1 cm Schichtdicke

Kühlschrank, Gefrierschrank

Meßzylinder (100 ml, 250 ml, 500 ml)

Meßkölbchen (10 ml, 25 ml, 50 ml)

b) Für die Bestimmungen im Blut

Einmalspritzen (2 ml)

Einmalkanülen (1,1 mm)

Zellstofftupfer

Merfen

Zentrifugengläser ($\varnothing$ 1 cm), runder Boden, zur Blutentnahme, zum Zentrifugieren und zur Aufbewahrung des Serumüberstandes im Gefrierschrank

Zentrifuge (mind. 4000 U/min) zum Abzentrifugieren der korpuskulären Blutbestandteile

Plastiknäpfchen (2 ml) mit Verschlusskappe, in denen jeweils 1 ml des Serumüberstandes zur späteren Kreatininbestimmung eingefroren wurde.

c) Für die Bestimmungen im Urin

Plastikflaschen ($\hat{a}$ 1000 ml) und Plastiktrichter zum Sammeln

Toluol, wovon jeweils 5 ml in jede Flasche vor der Ausgabe gegeben wurden zur Vermeidung einer bakteriellen Uricolyse

2 Meßzylinder (2 Liter) zur Bestimmung der Urinvolumina

Küchenrührgerät zum Mixen der gesamten Urinsammelmenge, um eine aliquote Probe zu erhalten

Zentrifugengläser mit Kunststoffstöpsel zum Einfrieren der Urinproben zur späteren Harnsäure-Oxypurin- und Orotsäurebestimmung

Meßkölbchen (25 ml) zur Urinverdünnung

Eppendorf - automatische Pipetten mit verschiedenen Spitzengrößen zum Pipettieren der Enzyme

Magnetrührgerät

Wasserbad mit Thermostatschaltung zur Inkubation bei 40° C

Abzug für die Arbeiten mit Bromwasser bei der Orotsäurebestimmung

Stoppuhr und Kurzzeitwecker

Wolframlampe zur Messung mit Glühlicht bei 458 nm

Glasküvetten 103, 1 cm Schichtdicke

Pipettierballon zur Trennung der Phasen bei der Orotsäurebestimmung

Stickstoff-Flaschen mit Überdruck zur Reinigung und Trocknung der Küvetten.

C. Ergebnisse

I. Messung der Eigenextinktionen der zu untersuchenden Substanzen Allopurinol und Thiopurinol

1. Eigenextinktion von Thiopurinol

In einem ersten Versuch wurde mittels Analysenwaage eine Lösung von 1 mg Thiopurinol / 100 ml aqua dest. hergestellt. Hierzu wurde GT 100 (reinstes Thiopurinol der Firma MADDAUS) verwendet. Durch geeignete Verdünnung wurden daraus sodann noch Lösungen mit einer Konzentration von 0,1 mg und 0,01 mg Thiopurinol / 100 ml aqua dest. erhalten. Am Beckmann Photometer DU Modell G 2400 erfolgte dann die Messung der Eigenextinktion der Lösungen in Schritten von jeweils 5 nm im Wellenlängenbereich zwischen 250 und 350 nm. Die Einzelwerte dieser Messungen sind aus Tabelle 20 zu ersehen und in Abbildung IX graphisch dargestellt. Es zeigte sich hierbei, daß Thiopurinol eine ausgeprägte Absorptionsbande zwischen 275 und 350 nm besitzt, mit einem Maximum der meßbaren Eigenextinktion bei ca. 320 nm (Meßschritte von 5 nm zugrunde gelegt).

In einem zweiten Versuch wurde eine völlig analoge Messung mit Glydinpuffergebrauchslösung (wie sie zur Harnsäuremessung verwendet wurde) als Lösungsmittel durchgeführt. Es ergaben sich hier analoge Werte für die Eigenextinktion (siehe Tabelle 20 und Abbildung X). Wiederum wurden auch hier 3 verschiedene Konzentrationen gemessen, wobei diesmal bei 0,01 mg/100 ml keine Überschneidung mit der Kurve der nächsthöheren Konzentration zu beobachten war. Dies legt nahe, daß die Messung bei 0,01 mg/100 ml Thiopurinol in aqua dest. durch einen Meßfehler bei den minimalen Extinktionen ungenau war, dies umsomehr, als eine Überschneidung auch bei den beiden anschließenden Meßreihen nicht zur Beobachtung kam und zudem mit aqua dest. auch 3 Messungen mit negativen Extinktionen vorlagen.

Bei einer dritten Meßreihe diente isotonische Kochsalzlösung (Fresenius Bad Homburg) als Lösungsmittel für Thiopurinol. Die Einzelwerte der Extinktionen sind in Tabelle 21 aufgeführt und in Abbildung XI graphisch dargestellt. Für die vierte Versuchsreihe wurde als Lösungs-

Wellen- länge [nm]	EXTINKTION von THIOPURINOL in:					
	AQUA DEST.			GLYCINPUFFERGEBRAUCHSLÖSUNG		
	1mg%	0,1mg%	0,01mg%	1mg%	0,1mg%	0,01mg%
250	0,099	0,026	0,001	0,152	0,032	0,008
255	0,085	0,023	0,002	0,121	0,029	0,006
260	0,073	0,020	0,001	0,104	0,028	0,009
265	0,064	0,019	0	0,099	0,028	0,011
270	0,056	0,018	0	0,101	0,025	0,013
275	0,057	0,018	-0,001	0,105	0,027	0,016
280	0,067	0,020	-0,001	0,125	0,029	0,016
285	0,090	0,026	-0,001	0,161	0,033	0,016
290	0,132	0,032	0,001	0,226	0,039	0,017
295	0,197	0,041	0,003	0,329	0,053	0,018
300	0,293	0,054	0,005	0,463	0,064	0,018
305	0,417	0,068	0,007	0,619	0,082	0,021
310	0,551	0,078	0,008	0,755	0,094	0,023
315	0,660	0,085	0,008	0,840	0,104	0,022
320	0,732	0,080	0,009	0,835	0,105	0,021
325	0,690	0,059		0,705	0,090	0,019
330	0,459	0,040		0,500	0,064	0,015
335	0,308	0,027		0,312	0,042	0,011
340	0,188	0,016		0,180	0,027	0,009
345	0,092	0,011		0,096	0,015	0,007
350	0,034			0,044	0,011	0,006

TABELLE 20 Eigenextinktion von Thiopurinol-Lösungen in Aqua dest. und Glycinpuffergebrauchslösung (jeweils 3 Konzentrationen 1; 0,1; und 0,01mg/100 ml) bei Wellenlängen zwischen 250 und 350 nm.

Wellen- länge [nm]	EXTINKTION von THIOPURINOL in:					
	Isoton. Kochsalzlösung			Seronormverdünnung		
	1mg%	0,1mg%	0,01mg%	1mg%	0,1mg%	0,01mg%
250	0,121	0,039	0,013	0,104	0,027	0,001
255	0,107	0,038	0,015	0,091	0,027	0,0005
260	0,094	0,033	0,015	0,082	0,032	-0,002
265	0,083	0,030	0,016	0,076	0,029	0,001
270	0,078	0,027	0,015	0,073	0,029	0
275	0,076	0,025	0,014	0,074	0,031	0
280	0,085	0,023	0,012	0,083	0,034	0
285	0,107	0,024	0,010	0,101	0,035	0,001
290	0,149	0,026	0,009	0,134	0,038	0,003
295	0,218	0,031	0,010	0,189	0,043	0,003
300	0,311	0,040	0,011	0,263	0,048	0,003
305	0,437	0,053	0,011	0,355	0,056	0,005
310	0,579	0,067	0,013	0,450	0,065	0,006
315	0,680	0,078	0,014	0,518	0,072	0,006
320	0,748	0,084	0,015	0,546	0,074	0,007
325	0,705	0,079	0,013	0,502	0,067	0,005
330	0,505	0,058	0,011	0,366	0,050	0,003
335	0,320	0,039	0,009	0,235	0,035	0,002
340	0,196	0,026	0,008	0,144	0,023	0,001
345	0,100	0,015	0,006	0,080	0,015	0,001
350	0,042	0,009	0,006	0,039	0,010	0

TABELLE 21 Eigenextinktion von Thiopurinol-Lösungen in isoton. Kochsalzlösung und Seronormverdünnung (jeweils 3 Konzentrationen) bei Wellenlängen zwischen 250 und 350 nm.

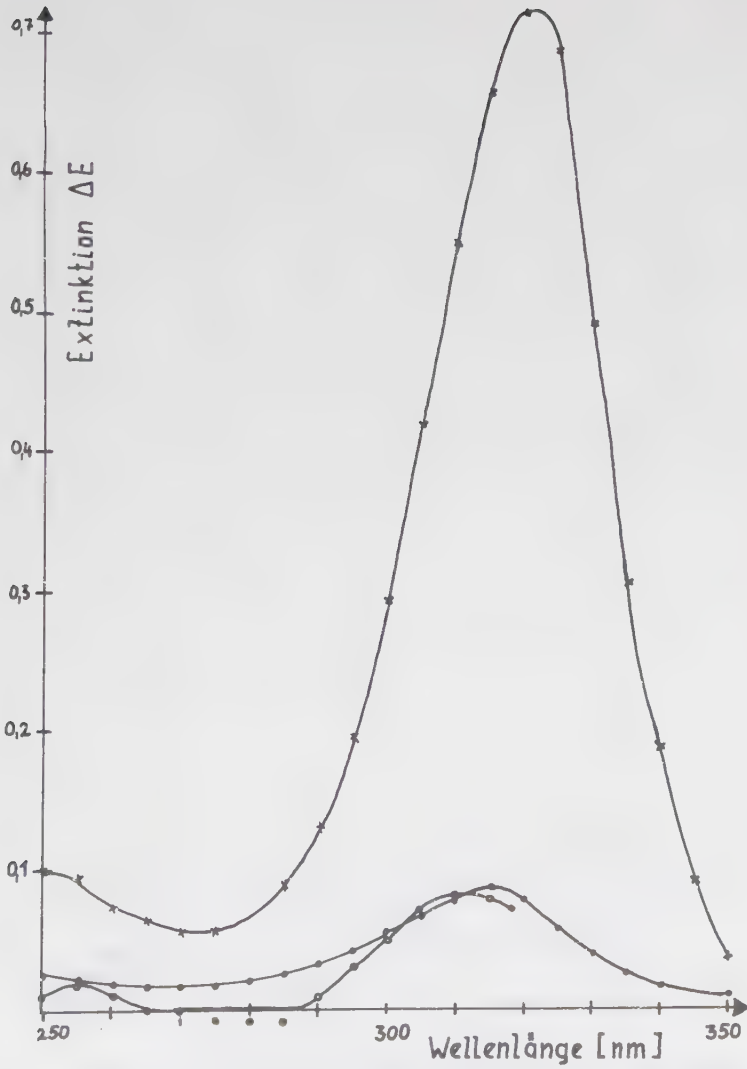


ABBILDUNG IX: Eigenextinktion von Thiopurinal in Aqua dest.

$x-x=1, \bullet-\bullet=0,1, \circ-\circ=0,01$ mg / 100 ml

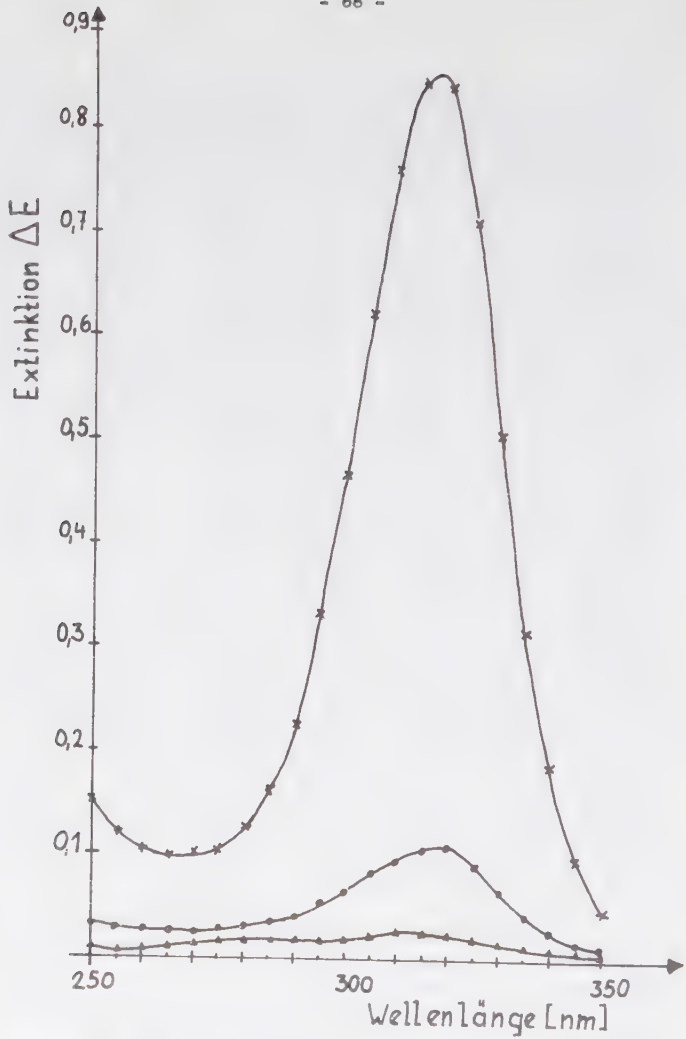


ABBILDUNG X: Eigenextinktion von Thiopurinol in
Glycinepuffergebrauchslösung
 $x=1$ $\bullet-\bullet=0.1$ $\blacktriangle-\blacktriangle=0.01$ mg/100 ml

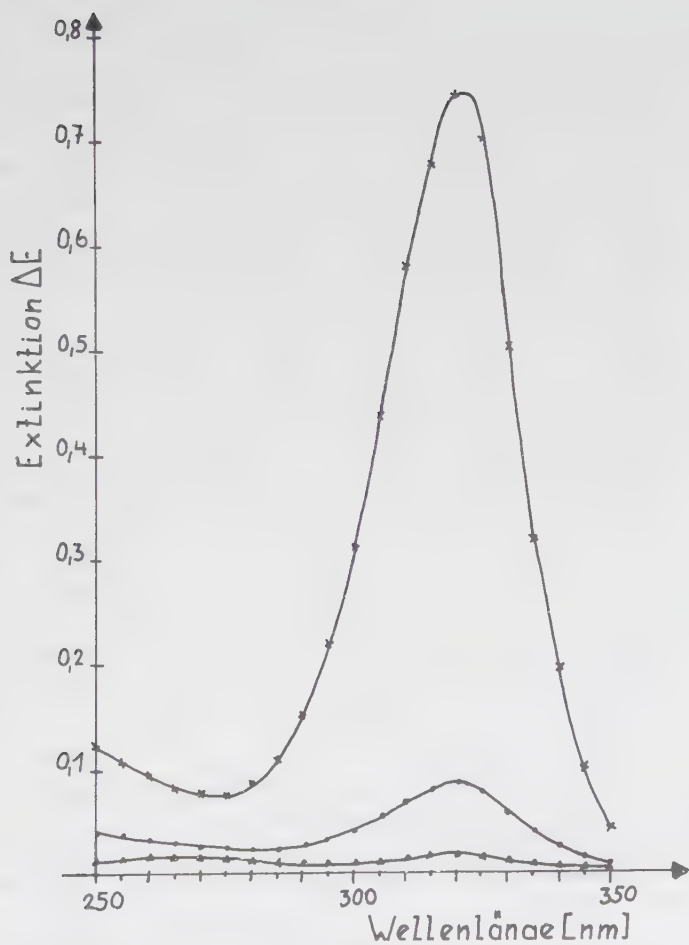


ABBILDUNG XI: Eigenextinktion von Thiopurinol in isoton. Kochsalzlösung.

x-x = 1, ●-● = 0.1, ▲-▲ = 0.01 mg/100 ml

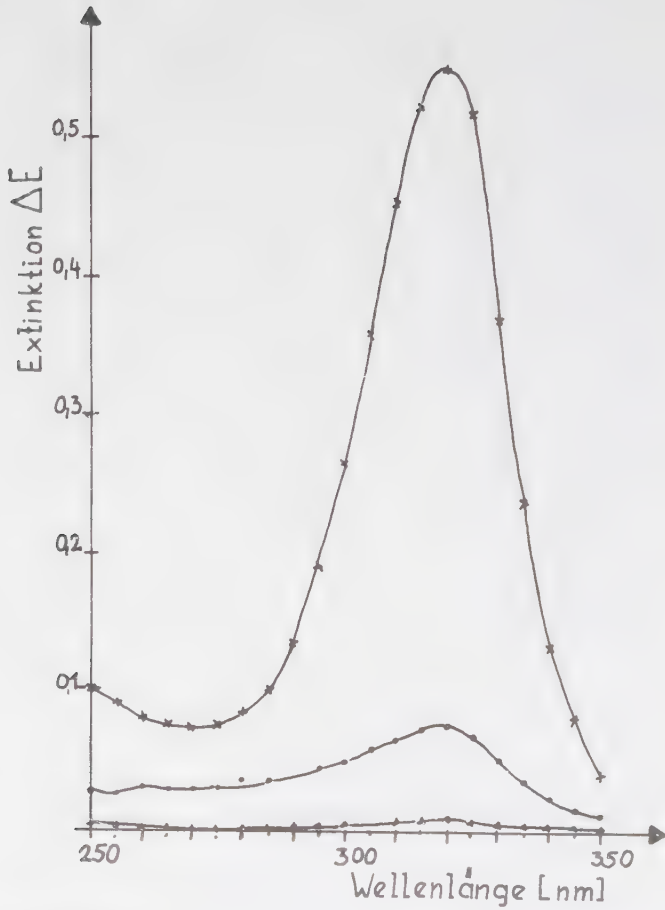


ABBILDUNG XII: Eigenextinktion von Thiopurinol
in Seronorm-Verdünnung
x—x=1, ●—●=0,1 ▲—▲=0,01 mg/100ml

mittel eine Seronormverdünnung der Firma Nyegaard & Co. verwendet. Es zeigte sich, daß bei einer Verdünnung des Standards auf 50 ml eine Messung erst ab 297 nm, also bereits oberhalb des zu untersuchenden Bereiches möglich war. Daher erfolgte eine 100-fache Verdünnung des Standards (5 ml) auf 500 ml mit aqua bidest. und davon ausgehend erfolgte die Herstellung einer 1, 0,1 und 0,01 mg%igen Lösung von Thiopurinol. Wie Tabelle 21 und Abbildung XII zeigen, ergaben sich hier keine neuen Gesichtspunkte bezüglich der Eigenextinktion im Vergleich zu den vorherigen Messungen.

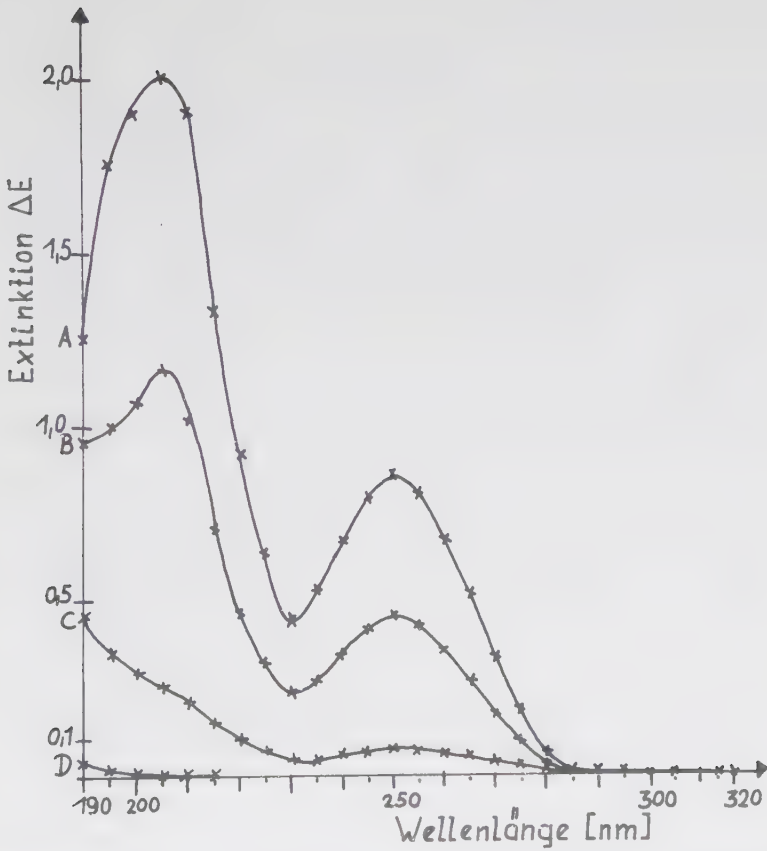
2. Eigenextinktion von Allopurinol

Hier wurden vier verschiedene Konzentrationen hergestellt: 2 mg, 1 mg, 0,1 mg und 0,01 mg Allopurinol in aqua dest. Die Messung erfolgte wieder am Beckmann Photometer mit einem neuen Quarzküvettenpaar. Da bei stichprobenartigen Messungen die Extinktionen bei kürzeren Wellenlängen als bei Thiopurinol lagen, wurde der untersuchte Bereich zwischen 190 und 320 nm festgelegt. Die Einzelwerte dieser Messungen sind in Tabelle 22 und in Abbildung XIII dargestellt. Es ergab sich für die Eigenabsorption eine doppelgipfelige Kurve mit einem ersten, höheren Maximum bei 205 nm und einem zweiten, niedrigeren Maximum bei 250 nm. Im Bereich der Harnsäureabsorptionsbande verlaufen (im Gegensatz zu Thiopurinol) die Kurven für alle Konzentrationen asymptotisch gegen Null.

Mit der Lösung 0,01 mg Allopurinol / 100 ml aqua dest. wurden nur zwischen 190 und 215 nm Messungen durchgeführt. Messungen mit isotonomischer Kochsalzlösung, Glycinpuffergebrauchslösung und Seronormverdünnung entfielen, da analog zu den Resultaten bei Thiopurinol hier keine wesentlichen Neuerungen erwartet wurden und außerdem die Absorptionsmaxima von Allopurinol weit außerhalb des Meßbereiches von 293 nm lagen.

Wellen- länge [nm]	Eigenextinktion von Allopurinol in Aqua dest.			
	2 mg %	1 mg %	0,1 mg %	0,01 mg %
190	1,25	0,95	0,455	0,036
195	1,75	1,00	0,345	0,012
200	1,90	1,07	0,295	0
205	2,00	1,17	0,257	0
210	1,90	1,02	0,211	0
215	1,33	0,705	0,149	0
220	0,920	0,465	0,100	—
225	0,630	0,320	0,066	—
230	0,440	0,235	0,042	—
235	0,530	0,265	0,038	—
240	0,670	0,345	0,051	—
245	0,790	0,418	0,058	—
250	0,860	0,455	0,068	—
255	0,810	0,424	0,065	—
260	0,670	0,355	0,058	—
265	0,520	0,267	0,050	—
270	0,335	0,175	0,036	—
275	0,180	0,094	0,025	—
280	0,055	0,033	0,017	—
285	0,010	0,008	0,011	—
290	0,002	0,002	0,008	—
295	0	0,0025	0,006	—
300	0	0,001	0,002	—
305	0	0,003	0	—
310	0	0,001	0	—
315	0	0	0	—
320	0	0	0	—

TABELLE 22 Eigenextinktion von Allopurinol in Aqua dest. (4 Konzentrationen: 2, 1, 0,1 und 0,01 mg/100 ml) bei Wellenlängen zwischen 190 und 320 nm.



ABBILDUNG

Eigenextinktion von Allopurinol in Aqua dest.

XIII:

Kurve A 2 mg/100 ml

Kurve B 1 mg/100 ml

Kurve C 0.1 mg/100 ml

Kurve D 0.01 mg/100 ml

II. Bestimmungen im Serum

1. Verhalten der Harnsäurekonzentrationen

Die Einzelwerte für die Harnsäurekonzentrationen im Plasma in mg / 100 ml sowie deren Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler (getrennt nach den beiden Versuchsgruppen) sind aus Tabelle 23 und Abbildung XIV zu ersehen. Der Verlauf der mittleren Harnsäure-Plasmakonzentrationen der beiden Versuchsgruppen in Abhängigkeit von der Versuchszeit ist in Abbildung XV graphisch dargestellt.

a) Gruppe Allopurinol (A)

Die durchschnittliche Harnsäurekonzentration der Gruppe A betrug bei Versuchsbeginn unter normaler Kost $4,336 \pm 1,055$ ($= s_{\bar{x}}$) mg / 100 ml. Unter Gabe von 4 Gramm RNA und unter Standarddiät stieg sie bis zum 5. Versuchstag rasch auf einen mittleren Wert von $9,25 \pm 0,9238$ mg / 100 ml an, um bis zum 9. Versuchstag nur mehr um $0,57$ mg / 100 ml zuzunehmen. Damit war annähernd ein Steady-State erreicht. Vorübergehend kam es dann am 10. Versuchstag nach der Umstellung auf die Kombination von 4 Gramm RNA und modifizierte Formel-Diät zu einem nochmaligen Anstieg mit einem mittleren Wert für die Gruppe von $10,885 \pm 1,449$ mg / 100 ml. Dies entspricht einem mittleren Anstieg der Plasma Harnsäurekonzentration in der Gruppe A von 151,0 % gegenüber dem Ausgangswert. Am Morgen des 11. Versuchstages (= VT) (vor Einnahme der Synthesehemmer) war der Mittelwert mit $9,85$ mg / 100 ml identisch mit dem Wert des 9. Tages. Unmittelbar nach dieser Blutentnahme erfolgte die Einnahme der Synthesehemmer (Gruppe A: 300 mg Allopurinol der Firma Wellcome GmbH Reg. Nr. Z 73 Ö Sp. Reg. Nr. 13512 IKS Nr. 32'917 Charg 1456 X). Daraufhin kam es zu einem deutlichen Abfall der Harnsäurespiegel (die nunmehr in kurzen Intervallen überprüft wurden), der über den 11., 12. und 13. Versuchstag anhielt und erst am Morgen des 14. Tages zurückkehrte zu den Ausgangswerten vor Einnahme von Allopurinol ($10,26 \pm 1,23$ mg / 100 ml). Die Meßintervalle wurden für den 11. Versuchstag auf 7, 7 und 10 Stunden festgesetzt, am 12. Tag wurden die Abstände noch kürzer gewählt (4,

TABELLE 23 HARNSÄURE KONZENTRATIONEN IN PLASMA [mg/100 ml]

Id Nr	NATIE	DATUM A/T	Nr 5.11 8 UHR	Do 8.11. 8 UHR	Nr 12.11. 8 UHR	Di 13.11. 8 UHR	Nr 14.11. 8 UHR	15.11. 8 UHR	22.11. 8 UHR	Do 15.11. 8 UHR	12.11. 8 UHR	16.11. 8 UHR	20.11. 8 UHR	16.11. 8 UHR	15.11. 8 UHR	22.11. 8 UHR	SA 17.11. 8 UHR
1	AG	A	6,820	10,195	9,800	10,850	11,425	7,200	8,400	6,35	5,875	8,600	9,175	8,375	6,975	10,25	11,100
2	H S.	T	4,100	10,750	8,375	9,900	8,150	5,575	6,025	5,475	4,425	7,300	6,450	5,900	8,950	6,600	9,100
3	T S	T	4,120	9,125	8,300	9,10	9,000	5,800	6,575	6,725	5,050	5,450	7,100	7,075	5,625	7,700	8,650
4	RU	A	4,750	11,300	12,450	14,700	11,750	10,050	6,550	7,725	6,000	6,500	6,025	8,050	7,800	6,250	13,15
5	L.N.	A	1,700	7,075	8,250	7,670	7,200	3,175	3,375	4,900	4,200	4,900	3,975	5,900	5,225	6,750	7,35
6	GG.	T	6,150	8,625	9,650	10,650	7,975	4,925	6,625	7,925	4,850	6,475	6,900	5,250	6,375	6,225	8,80
7	HK.	A	4,075	8,575	8,900	10,320	9,025	4,100	8,025	6,425	4,800	6,700	6,400	5,975	6,450	8,550	9,45
8	GE	T	3,925	9,175	10,725	11,620	8,525	4,825	7,650	6,275	5,725	4,825	6,500	8,425	6,775	10,500	10,25
Σ A			17,734	37,125	39,400	43,540	39,400	24,525	26,350	25,140	20,875	26,700	25,575	28,300	26,450	31,80	41,05
$\bar{X}$ A			4,336	9,2812	9,850	10,885	9,850	6,1313	6,5875	6,35	5,2188	6,675	6,3938	7,075	6,6125	7,950	10,2625
σ A			2,110	1,8176	1,8462	2,8989	2,1443	3,1786	2,2857	1,1545	0,8668	1,5152	2,11387	1,3205	1,0791	1,8239	2,4618
Σ T			18,29	37,675	37,05	41,27	33,650	21,25	26,875	26,400	20,050	24,050	26,950	26,450	27,725	31,025	36,80
$\bar{X}$ T			4,574	9,1877	9,2625	10,317	8,4125	5,2813	6,9188	6,600	5,0125	6,0125	6,7375	6,6125	6,9313	7,7563	9,20
σ T			1,0545	0,9216	1,1552	1,0745	0,4539	0,4797	0,6777	1,0235	0,5418	1,0952	0,3146	1,4362	1,4278	1,9333	0,7146
mittlerer Fehler A			1,0551	0,9238	0,9231	1,4495	1,0721	1,5643	1,1428	0,5773	0,4334	0,7576	1,0693	0,6603	0,5395	0,9120	1,2309
mittlerer Fehler T			0,5272	0,4608	0,5776	0,5373	0,2770	0,2399	0,3389	0,5117	0,2709	0,5476	0,1573	0,1181	0,7139	0,9667	0,3623

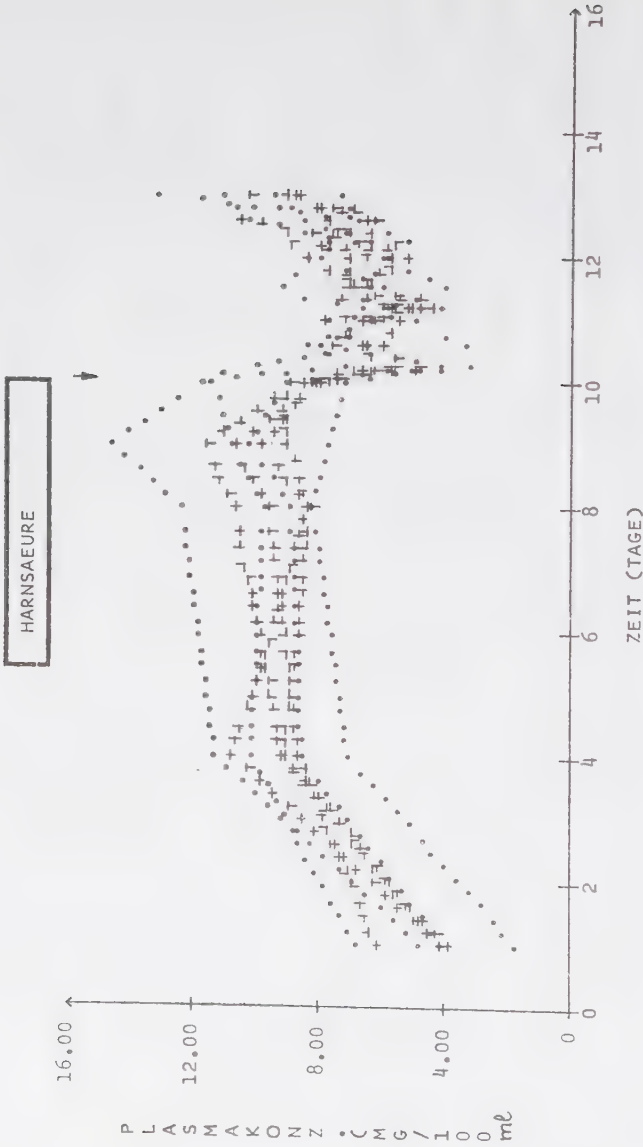


Abb. XIV Einzelwerte der Harnsäurekonzentrationen im Plasma (mg/100 ml) in Abhängigkeit von der Zeit (d)
 •: ALLOPURINOL (N = 4)
 +: THIOPURINOL (N = 4)

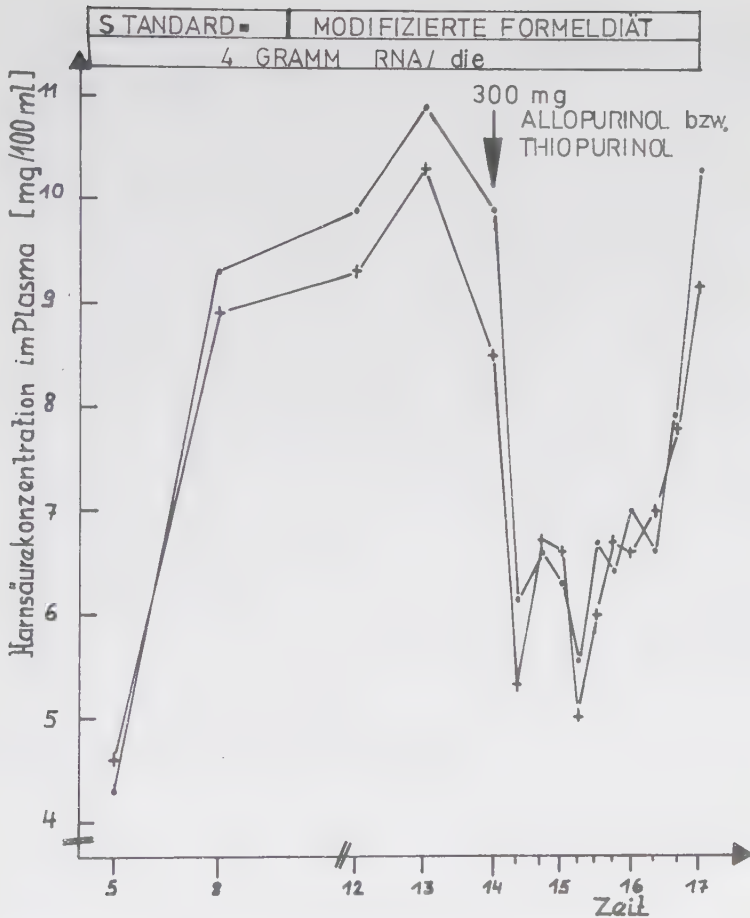


ABBILDUNG
XV

Mittlere Harnsäure-Plasmakonzentrationen beider Gruppen

●—● = Gruppe Allopurinol

+—+ = Gruppe Thiopurinol

4, 4 und 12 h), da an diesem Tag das Maximum der Wirkung erwartet wurde, und am 13. Tag wurde wie am 11. wieder um 8 Uhr, 15 Uhr und 22 Uhr gemessen. Wie Tabelle 23 zeigt, ergaben sich an den einzelnen Tagen deutliche Schwankungen der Harnsäurekonzentrationen: Am 11. VT kam es bis 15 Uhr zu einem Abfall auf $6,13 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ gefolgt von einem geringen Anstieg bis $6,58 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ um 22 Uhr. Am Morgen des 12. VT wurden im Mittel $6,35 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ gemessen, während um 12 Uhr (28 Stunden nach Einnahme von Allopurinol) mit $5,2188 \pm 0,4334 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ der minimale Harnsäurespiegel und damit das Maximum der Wirkung von Allopurinol beobachtet werden konnte. Bezogen auf den Wert unmittelbar vor Einnahme des Medikamentes entspricht dies einer Senkung der Harnsäurekonzentration um 47,02 %. Während am Nachmittag (16 Uhr) mit $6,67 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ der höchste Wert dieses Tages gemessen wurde, lag der abendliche Meßwert mit $6,39 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ wieder etwas niedriger. Die Werte des 13. VT zeigten untereinander wiederum deutliche Tagesschwankungen, insgesamt jedoch lagen sie bereits wieder höher als an den beiden Vortagen. Mit dieser ansteigenden Tendenz wird die abklingende Wirkung der einmaligen Gabe von Allopurinol verdeutlicht. Die mittlere Harnsäurekonzentration am Morgen des 14. VT (72 Stunden nach Medikation) lag mit $10,26 \pm 1,2309 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ bereits wieder in der Größenordnung der Werte vor der Medikation. Der mittlere Fehler in der Gruppe A betrug im Durchschnitt über den gesamten Versuchszeitraum $\pm 0,954 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ und schwankte zwischen $\pm 0,4334 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ als Minimum und $\pm 1,5643 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ als Maximum.

b) Gruppe Thiopurinol (T)

Der Ausgangswert der Harnsäureplasmakonzentration in dieser Gruppe lag unter freigewählter Kost mit $4,574 \pm 0,5272 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ nur um 5,5 % höher als der Wert der Vergleichsgruppe. Die zeitliche Verlaufskurve kann als annähernd gleichlaufend beschrieben werden: Unter Standarddiät und 4 Gramm RNA / die stieg sie bis zum 5. VT rasch auf einen mittleren Wert von $9,4187 \pm 0,4608 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ an. Wie in der Vergleichsgruppe erfolgte bis zum 9. VT nur mehr eine unwesentliche Schwankung, d.h. zu diesem Zeitpunkt war mit $9,2625 \pm 0,5776 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ annähernd ein Steady-State erreicht. Auch in der Gruppe T zeigte sich nach Umstellung auf die modifizierte Formeldiät eine kurzfristige

Steigerung der mittleren Harnsäurekonzentrationen am 10. VT auf einen Wert von $10,317 \pm 0,5373$ mg / 100 ml, der 8 Uhr-Wert des darauffolgenden 11. VT (unmittelbar vor der Einnahme von Thiopurinol) lag jedoch mit $8,4125 \pm 0,227$ mg / 100 ml bereits wieder tiefer.

Der maximale Anstieg der Harnsäureplasmakonzentration unter Diät und RNA-Zulage am 10. Versuchstag entspricht einer Steigerung von 125,56 % gegenüber dem Ausgangswert unter freigewählter Kost. Nach der Blutentnahme am 11. Versuchstag um 8 Uhr erhielt die Gruppe T 3 Tabletten (300 mg) Thiopurinol (Firma Madaus "ENDAK^R", Chargen-Nr. 730116 / PT). Der darauffolgende deutliche Abfall der Harnsäurepiegel war am 11., 12 und 13. Versuchstag zu beobachten und kehrte analog zur Gruppe A erst am 14. VT wieder zu den Ausgangswerten zurück ($9,20 \pm 0,3623$ mg / 100 ml). Wie bei der Gruppe A waren auch hier an den einzelnen Versuchstagen ausgeprägte Tagesschwankungen zu beobachten, die annähernd parallel zu denen der Vergleichsgruppe verliefen. Die Einzelwerte dieser Messungen sind aus Tabelle 23 zu ersehen. Auch in der Gruppe T wurde das Minimum der Harnsäurekonzentration und damit das Maximum der Wirkung am 12. Versuchstag um 12 Uhr, also 28 Stunden nach der Medikation mit einer mittleren Konzentration von $5,0125 \pm 0,2709$ mg / 100 ml erreicht. Bezogen auf den Wert unmittelbar vor der Einnahme von Thiopurinol entspricht dies einer Abnahme der Harnsäurekonzentration im Plasma von 40,42 %. Auch in der Gruppe T zeigen die Werte des 13. Versuchstages bereits wieder eine geringfügige, steigende Tendenz an und am Morgen des 14. Versuchstages, also 72 Stunden nach der Medikation ist die Größenordnung der Ausgangswerte wieder erreicht, d.h. die Wirkung der einmaligen Medikamenteneinnahme beendet. Der mittlere Fehler über den gesamten Versuchszeitraum lag im Durchschnitt in der Gruppe T bei $\pm 0,4771$ mg / 100 ml und schwankte zwischen $\pm 0,1573$ mg / 100 ml als Minimum und $\pm 0,9667$ mg / 100 ml als Maximum.

c) Vergleich zwischen beiden Gruppen

Wie aus Tabelle 23 und den zugehörigen Abbildungen XIV und XV hervorgeht, ist das Verhalten der Harnsäureserumspiegel beider Gruppen ziemlich ähnlich. Der größere durchschnittliche Fehler der Gruppe A erklärt sich daraus, daß die Gruppe hinsichtlich ihrer Ausgangsharnsäurespiegel unter freigewählter Kost inhomogener als die Vergleichsgruppe

war: Während VP 1 mit 6,87 mg / 100 ml im Bereich der oberen Normgrenze lag, war andererseits VP 5 (weiblich) mit dem Wert 1,7 mg / 100 ml an der unteren Normgrenze für Frauen anzusiedeln. Bezüglich der maximalen Wirkung der beiden Pharmaka 28 Stunden nach der Medikation ist folgendes noch hinzuzufügen: Die oben angegebenen Prozentzahlen nehmen Bezug auf den Meßwert unmittelbar vor Einnahme der Synthesehemmer (8 Uhr am 11. Versuchstag). Genauso legitim jedoch erscheint es, als Bezugsgröße den repräsentativeren Mittelwert des Steady-States aus den 3 Messungen vor der Medikation zugrunde zu legen (Mittelwert vom 9., 10. und Morgenwert des 11. Versuchstages für die Gruppe A 10,195 mg / 100 ml, für die Gruppe T 9,33 mg / 100 ml). Bezogen auf diesen mittleren Ausgangswert ergibt sich für die Gruppe A eine maximale Senkung der Harnsäurekonzentration im Plasma um 48,81 % des mittleren Ausgangswertes, für die Gruppe T eine maximale Senkung um 46,28 %. Das heißt, die beiden Substanzen zeigen eine annähernd äquipotente Wirkung und zudem einen weitgehend analogen pharmakodynamischen Ablauf, was die Senkung der Harnsäure-Plasmaspiegel betrifft.

2. Kreatininkonzentrationen im Plasma

Die Einzelwerte der Kreatinin-Konzentrationen im Plasma sind aus Tabelle 24 zu ersehen, die Mittelwerte getrennt nach den beiden Gruppen in Abbildung XVI graphisch dargestellt. Am 13. Versuchstag war zum Teil nur eine bzw. zwei Messungen möglich, da die entsprechenden Seren lipämisch waren. Demnach wurde an diesem Tag zur Berechnung der Summen, Standardabweichungen und mittleren Fehler folgendermaßen vorgegangen: Bei der Berechnung für die beiden Gruppen wurde beim 15 Uhr- und 22 Uhr-Wert jeweils das arithmetische Mittel der vorhergehenden und der darauffolgenden Messung zugrunde gelegt. Bei der entsprechenden Aufgliederung für die einzelnen Versuchspersonen (siehe Tabelle 24a) wurde eine Gegenüberstellung erstellt, wobei die rechte Hälfte der Tabelle ebenfalls von der Annahme des Mittelwertes aus den benachbarten Messungen ausgeht, wohingegen die linke Tabellenhälfte Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler aus den tatsächlich gemessenen Werten zeigt. Insgesamt zeigten die Verlaufskurven für die Kreatininspiegel für beide Gruppen einen weit-

gehend analogen zeitlichen Ablauf, weshalb beide hier gemeinsam betrachtet werden sollen. Die Ausgangskonzentration - gemessen am 2. Versuchstag - lag mit $0,8275 \pm 0,0725$ mg / 100 ml in der Gruppe A bzw. $0,85 \pm 0,0298$ mg / 100 ml in der Gruppe T fast genau gleich hoch. Bis zum 5. Versuchstag kam es in beiden Gruppen zu einem deutlichen Abfall der Spiegel auf einen mittleren Wert von $0,36$ mg / 100 ml in der Gruppe A bzw. $0,485$ mg / 100 ml in der Gruppe T. Dies entspricht einem Abfall der Spiegel um $56,49$ % in der Gruppe A bzw. um $42,94$ % in der Gruppe T bezogen auf den Ausgangswert. Bis zum 9. Tag folgte ein nahezu exakt paralleler Anstieg in beiden Gruppen auf einen mittleren Wert von $0,78 \pm 0,0435$ mg / 100 ml in der Gruppe A bzw. $0,925 \pm 0,0479$ mg / 100 ml in der Gruppe T. Das weitere Verhalten der Einzelwerte ist in beiden Gruppen als ähnlich zu betrachten und aus Tabelle 24 zu ersehen. Ein sicherer Einfluß der Synthesehemmer auf den Serumkreatininspiegel ist in keiner der beiden Gruppen nachweisbar, jedoch sind aus Abbildung XVI an den Tagen mit mehreren Messungen in beiden Gruppen jeweils parallele Tagesschwankungen der Spiegel zu beobachten. Der mittlere Fehler über den gesamten Versuchszeitraum lag in der Gruppe A bei $0,05976$ mg / 100 ml bei einem Maximalwert von $0,1080$ sowie einem Minimalwert von $0,0354$ mg / 100 ml in der Gruppe T bei $0,0471$ mg / 100 ml (Maximalwert $0,075$ mg / 100 ml, Minimalwert $0,0184$ mg / 100 ml). Unter den einzelnen Versuchspersonen war der mittlere Fehler mit $0,0303$ mg / 100 ml bei VP 2 am niedrigsten, mit $0,0655$ mg / 100 ml bei VP 4 am höchsten.

III. Bestimmungen im Urin

1. Urinvolumina

Sämtliche Einzelwerte der gemessenen Urinvolumina sind in Tabelle 25 aufgeführt. Die Zahlen hinter den geschweiften Klammern geben jeweils die Summe der Teilvolumina an den unterteilten Tagen an. Am 10. Versuchstag betrug die Sammelperiode 25 Stunden. Daher wurden die Meßwerte dieses Tages für die Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und mittlerem Fehler auf 24 Stunden reduziert. Weder die RNS-Verabreichung noch die Gabe der Synthesehemmer zeigten eine Beeinflussung der Urinvolumina. Bei einem mittleren täglichen Urinvolumen

TABELLE 24 KREATININKONZENTRATIONEN IM PLASMA [mg/100 ml]

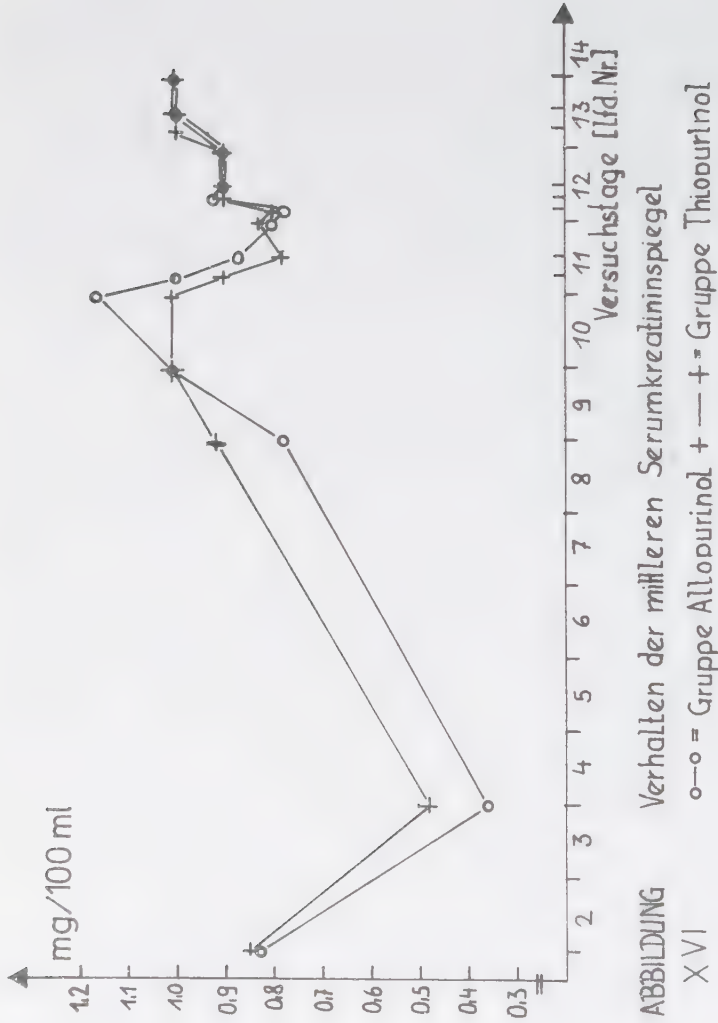
Δ = keine Bestimmung möglich, da Serum lipödmisch

Lfd.Nr.	NAME	Alter	5. XI 73	8. 11.	12. 11.	13. 11.	14. 11.	15. 11.	16. 11.	17. 11.
			8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
1	AG.	A	0,9	0,540	0,8	1,0	1,4	1,1	1,0	0,8
2	HS.	T	0,9	0,610	1,0	1,0	0,9	1,0	1,0	0,9
3	FS.	T	0,9	0,310	0,9	1,1	1,2	0,9	0,8	0,9
4	RU.	A	0,9	0,310	0,710	1,2	1,2	1,2	0,9	0,95
5	LW.	A.	0,610	0,210	0,710	1,0	1,0	0,7	0,8	0,9
6	GG.	T	0,8	0,410	0,8	1,2	1,1	0,7	0,7	0,86
7	HK.	A	0,9	0,410	0,9	1,1	1,1	1,0	0,8	0,95
8	GE.	T	0,8	0,610	1,0	1,0	1,1	1,0	1,0	0,95
Σ A			3,3100	1,44	3,12	4,30	4,70	4,00	3,50	3,60
x̄ A			0,8275	0,36	0,78	1,075	1,175	1,00	0,875	0,90
σ A			0,145	0,1291	0,0906	0,0957	0,1708	0,2160	0,15	0,107
s x̄ A			0,0725	0,0645	0,0453	0,0479	0,0854	0,1080	0,075	0,0354
Σ T			3,40	1,94	3,70	4,30	4,30	3,60	3,41	3,61
x̄ T			0,85	0,485	0,925	1,075	1,075	0,90	0,775	0,9025
σ T			0,577	0,15	0,0957	0,0957	0,1258	0,1444	0,0932	0,0369
s x̄ T			0,0289	0,075	0,0479	0,0479	0,0629	0,0707	0,0466	0,0184

VP.Nr.	NAME	$\sum_{vp_n}$	$\bar{x}_{vp_n}$	σ_{vp_n}	$s\bar{x}_{vp_n}$	$\sum_{vp_n}$	$\bar{x}_{vp_n}$	σ_{vp_n}	$s\bar{x}_{vp_n}$
1	AG	11.910	0.9162	0.2059	0.0571	13.51	0.9007	0.1950	0.0503
2	HS	11.810	0.9085	0.1092	0.0303	13.61	0.9073	0.1012	0.0261
3	FS	12.51	0.8936	0.2033	0.0543	13.51	0.9007	0.1979	0.0511
4	RU	12.22	0.940	0.2360	0.0655	14.12	0.9413	0.2185	0.0564
5	LW	10.55	0.7536	0.2205	0.0589	11.50	0.7667	0.2185	0.0564
6	GG	12.26	0.8173	0.1962	0.0507	12.26	0.8173	0.1962	0.0507
7	HK	11.51	0.8854	0.1785	0.0495	13.41	0.8940	0.1668	0.0431
8	GE	11.82	0.9092	0.1397	0.0387	13.72	0.9147	0.1301	0.0336

TABELLE
24a

Summen (Σ), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (σ) und mittlere Fehler ($s\bar{x}$) der Kreatininkonzentrationen im Plasma der Versuchspersonen 1-8. Linke Hälfte: Berechnung aus der Zahl der jeweils meßbaren Werte. Rechte Hälfte: Berechnung unter Annahme des Mittelwertes aus den benachbarten Messungen für die lipdmischen Serien.



von 1873,24 ml pro VP lag der niedrigste gemessene Wert bei 470 ml und der höchste bei 5580 ml. Der mittlere Fehler aller Urinvolumina beträgt $\pm 219,75$ ml bei einem Minimalwert von $\pm 115,9$ ml bei VP 1 und einem Maximalwert von $\pm 441,5$ ml bei VP 3.

2. Harnzeitvolumina

Für die Bestimmung der Harnsäure- und Kreatinin-Clearance wurden die jeweiligen Harnzeitvolumina (HZV) aus dem Quotienten Harnvolumen (V) durch zugehörige Sammelzeit (t in min) multipliziert mit dem Standardisierungsfaktor f (= Normkörperoberfläche von 1,73 qm geteilt durch die Körperoberfläche der Versuchsperson) berechnet. Sämtliche Einzelwerte für die Harnzeitvolumina sowie deren Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler während der 16 Sammelperioden sind (getrennt nach den beiden Gruppen) in Tabelle 26 dargestellt. Die zugehörige Tabelle 26a erlaubt einen Vergleich der Harnzeitvolumina der acht Versuchspersonen über den gesamten Zeitraum der Studie. Danach liegt der Mittelwert sämtlicher Harnzeitvolumina bei 1,4609 ml $\times 1,73 \text{ m}^2 / \text{min} \times \text{Körperoberfläche in m}^2$. Der zugehörige mittlere Fehler beträgt im Durchschnitt für alle 8 Versuchspersonen $\pm 0,196$ (ml $\times 1,73 / \text{min} \times K_0$) bei einem Minimalwert von 0,0614 (VP 6) und einem Maximalwert von 0,4297 (VP 3).

3. Harnsäurekonzentrationen im Urin

Gemessen wurden die Konzentrationen aliquoter Proben aus den jeweiligen Sammelperioden (in mg / 100 ml). Sämtliche Einzelwerte dieser Messungen sind in Tabelle 27 aufgeführt. Durch Multiplikation mit dem zugehörigen Urinvolumen pro Sammelperiode errechnet sich hieraus die jeweilige Harnsäureausscheidung pro Zeit.

4. Renale Harnsäureausscheidung

a) Vorbemerkung

Gemäß der Zielsetzung der Studie - einen möglichst exakten zeitlichen Ablauf der pharmakologischen Wirkung der beiden zu prüfenden Substanzen

TABELLE: 25 URINVOLUMINA (ml) BEI 8 VERSUCHSPERSONEN

DATUM	UHRZEIT	STD	VP 1	VP 2	VP 3	VP 4	VP 5	VP 6	VP 7	VP 8
4.-5.11.	7-7 ⁰⁰	24	1290	1200	980	1540	1080	900	2520	2340
7.-8.11.	7-7 ⁰⁰	24	900	1670	2280	690	1180	470	1830	1120
11.-12.11.	7-7 ⁰⁰	24	1700	1910	2750	1640	1620	850	2520	1070
12.-13.11.	7-7 ⁰⁰	24	1580	1780	2420	1060	1120	770	1700	1270
13.-14.11.	7-8 ⁰⁰	25	1660*	1770	2220	1060	1430	960	2140	2280
14.-11.	8-15 ⁰⁰	7	660	700	1280	230	770	510	1070	460
"	15-22 ⁰⁰	7	680	1400	3340	1320	2190	250	1300	3710
14.-15.11.	22-8 ⁰⁰	10	510	2060	1260	610	590	540	1340	760
15.-11.	8-12 ⁰⁰	4	320	680	460	280	300	170	190	300
"	12-16 ⁰⁰	4	720	680	2570	150	2240	250	460	3010
"	16-20 ⁰⁰	4	450	720	980	520	400	270	940	740
15.-16.11.	20-8 ⁰⁰	12	390	840	940	450	940	800	1120	725
16.11.	8-15 ⁰⁰	7	260	1100	1140	270	860	340	380	400
"	15-22 ⁰⁰	7	340	940	860	690	2000	340	950	720
16.-17.11.	22-8 ⁰⁰	10	410	640	740	590	470	580	440	430
17.-18.11.	8-8 ⁰⁰	24	1560	3380	3360	2000	1720	1690	2680	1210
Σ			13430	21470	25200	13100	14580	9690	21880	16065
MITTELWERT(x)/24h			1484,84	2377,68	2790,10	1450,84	1613,64	1072,40	2421,60	1774,86
STANDARDABW(S)			347,8	967,7	1324,4	471,7	455,5	387,1	663,6	656,3
MITTL. FEHLER Sx			115,9	322,6	441,5	157,2	151,8	129,0	221,2	218,8

* ZUR MITTELWERTBERECHNUNG WURDE JENSEITS DAS ZUGEHÖRIGE 24 h VERWENDET

TABELLE 26 Harnzeitvolumina ml/min $\times f = \frac{173}{KO}$

Lfd.Nr.	NAME	DATUM		7-8		11-12		12-13		13-14		14		14-15		15		15-16		16		16-17		17-18	
		A	T	7-7 ⁰⁰	7-8 ⁰⁰	7-7 ⁰⁰	7-8 ⁰⁰	7-7 ⁰⁰	7-8 ⁰⁰	7-8 ⁰⁰	7-8 ⁰⁰	8-15 ⁰⁰	8-15 ⁰⁰	22-8 ⁰⁰	22-8 ⁰⁰	8-12 ⁰⁰	8-12 ⁰⁰	16-20 ⁰⁰	16-20 ⁰⁰	8-15 ⁰⁰	8-15 ⁰⁰	15-22 ⁰⁰	15-22 ⁰⁰	22-8 ⁰⁰	22-8 ⁰⁰
1	A.G.	A		0,786	0,594	1,037	0,963	0,971	1,379	1,421	0,764	1,170	2,633	1,646	0,475	1,170	2,633	1,646	0,475	0,543	0,770	0,770	0,600	0,600	0,951
2	H.S.	T		0,873	1,215	1,390	1,295	1,236	1,746	3,493	3,598	2,969	2,969	1,796	1,222	2,744	2,969	1,796	1,222	2,744	2,345	1,117	1,117	2,459	2,459
3	F.S.	T		0,676	1,573	1,898	1,670	1,471	3,029	7,904	2,087	1,905	0,787	4,058	1,297	2,698	0,787	4,058	1,297	2,698	2,035	1,225	1,225	2,319	2,319
4	R.U.	A		0,915	0,440	0,974	0,630	0,604	0,468	2,690	0,870	0,998	0,535	1,854	0,535	0,550	0,998	1,854	0,535	0,550	1,406	0,841	0,841	1,188	1,188
5	L.W.	A		0,882	0,964	1,324	0,945	1,122	2,157	2,325	1,157	1,471	2,942	1,961	1,536	2,410	2,942	1,961	1,536	2,410	1,877	0,921	0,921	1,405	1,405
6	G.G.	T		0,581	0,303	0,548	0,497	0,595	1,129	0,553	0,837	0,658	0,968	1,046	1,033	0,752	0,658	1,046	1,033	0,752	0,752	0,752	0,899	1,091	1,091
7	H.K.	A		1,545	1,122	1,545	1,042	1,259	2,249	2,733	1,972	0,699	2,796	3,458	1,373	0,798	0,699	2,796	3,458	0,798	1,997	0,647	0,647	1,643	1,643
8	G.E.	T		1,426	0,682	0,652	0,774	1,334	0,961	2,968	1,112	1,097	2,999	2,407	0,884	0,836	1,097	2,999	2,407	0,836	1,505	0,629	0,629	0,737	0,737
Σ A				4,128	3,09	4,188	3,55	3,956	6,253	9,169	4,763	4,338	8,906	8,919	3,919	4,301	8,906	8,919	3,919	4,301	5,990	3,009	3,009	5,187	5,187
$\bar{x}$ A				1,032	0,7725	1,122	0,8875	0,989	1,5633	2,2922	1,1908	1,0845	2,2265	2,2297	0,9798	1,0752	2,2265	2,2297	0,9798	1,0752	1,4915	0,7522	0,7522	1,2968	1,2968
σ A				0,3463	0,3277	0,2649	0,1795	0,2823	0,8279	0,6090	0,5467	0,3219	1,1347	0,8292	0,5528	0,8917	1,1347	0,8292	0,5528	0,8917	0,5837	0,1534	0,1534	0,2961	0,2961
$s \bar{x}$ A				0,1732	0,1638	0,1324	0,0897	0,1412	0,414	0,3045	0,2733	0,1614	0,5674	0,4146	0,2764	0,4489	0,5674	0,4146	0,2764	0,4489	0,2918	0,0767	0,0767	0,1480	0,1480
Σ T				3,556	3,773	4,488	4,236	4,636	6,865	14,918	7,634	6,629	7,723	9,607	4,436	7,030	7,723	9,607	4,436	7,030	6,637	3,810	3,810	6,606	6,606
$\bar{x}$ T				0,889	0,9433	1,122	1,059	1,159	1,7162	3,7295	1,9085	1,6572	1,9308	2,4018	1,1090	1,7575	1,9308	2,4018	1,1090	1,7575	1,6592	0,9675	0,9675	1,6515	1,6515
σ T				0,3781	0,5623	0,6388	0,5247	0,3882	0,9380	3,0634	1,7475	1,0456	1,2185	1,2963	0,1866	1,1132	1,2185	1,2963	0,1866	1,1132	0,6972	0,2633	0,2633	0,8657	0,8657
$s \bar{x}$ T				0,189	0,2812	0,3194	0,2624	0,1944	0,4690	1,5317	0,6238	0,5038	0,6092	0,6482	0,0933	0,5566	0,6092	0,6482	0,0933	0,5566	0,3486	0,1316	0,1316	0,4329	0,4329

VP. Nr.	NAME	Σ_{VP}	$\bar{x}_{VP}$	σ_{VP}	$s\bar{x}_{VP}$
1	A G	16,6430	1,0402	0,5421	0,1355
2	H S	32,467	2,0292	0,9078	0,2269
3	F S	36,632	2,2895	1,7189	0,4297
4	RU	15,468	0,9667	0,5988	0,1497
5	LW	25,369	1,5856	0,6275	0,1569
6	GG	12,242	0,7651	0,2457	0,0614
7	HK	26,878	1,6799	0,8108	0,2027
8	GE	21,3030	1,3314	0,8213	0,2053

TABELLE

26 a

Summen (Σ), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (σ) und mittlere Fehler ($s\bar{x}$) der Harnzeitvolumina (mL/min standardisiert auf eine Normkörperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$) für die einzelnen Versuchspersonen.

TABELLE 27

HARNSÄUREKONZENTRATIONEN im Urin [mg / 100 ml]

Lsg. Nr.	NAME	ZEIT Δt	14. 15. 16. 17. 18.													
			4-5 7-7 ⁰⁰	7-8 7-7 ⁰⁰	11-12 9-7 ⁰⁰	12-13 7-7 ⁰⁰	13-14 7-8 ⁰⁰	14. 8-15 ⁰⁰	15. 8-12 ⁰⁰	16-16 ⁰⁰	16-20 ⁰⁰	15-16. 20-8 ⁰⁰	16. 8-15 ⁰⁰	15-22 ⁰⁰	16-17 22-8 ⁰⁰	17-18 8-8 ⁰⁰
1	AG A		25,750	93,50	36,75	46,175	49,175	48,625	79,90	36,50	59,125	104,825	104,075	99,075	52,825	74,659
2	HS T		46,875	53,875	60,25	70,425	61,425	46,50	19,250	33,250	24,75	56,45	14,075	51,075	45,075	22,65
3	TS T		33,375	35,00	40,00	38,675	49,050	31,750	26,00	78,50	19,75	44,075	24,95	52,825	41,075	38,90
4	RU A		20,750	144,00	34,25	99,675	96,425	93,750	45,250	105,50	22,875	94,325	104,825	44,575	63,325	30,175
5	LW A		44,125	82,00	73,375	104,175	81,1830	40,250	48,00	47,500	53,250	46,325	54,825	51,325	60,825	77,025
6	GG T		59,625	152,25	134,25	145,175	98,550	82,750	118,50	78,00	142,50	86,575	62,95	96,575	98,575	54,400
7	HK A		26,875	54,50	44,125	77,05	60,675	36,50	89,750	38,00	21,442	50,825	77,575	41,325	95,825	38,495
8	GE T		36,375	101,00	105,66	114,425	72,175	99,50	90,250	32,875	32,50	69,325	110,575	69,20	107,325	63,525
Σ A			114,50	374,0	188,50	324,075	287,458	219,125	261,0	227,50	156,692	296,30	341,30	236,30	272,80	220,454
$\bar{x}$ A			28,625	93,50	47,125	81,0188	71,8645	54,7813	65,50	56,875	39,173	74,075	85,325	59,075	68,20	55,1135
σ A			8,7482	37,4322	17,9951	25,7175	21,056	26,469	22,608	32,7805	19,8012	29,8119	23,9592	26,99	18,0533	24,1886
$s \bar{x}$ A			41,3741	18,7161	8,9915	12,8587	10,578	13,2345	11,1304	16,3903	9,9006	14,19060	11,9796	13,495	9,1767	12,0943
Σ T			176,25	342,125	340,16	365,70	281,20	260,50	254,00	222,625	219,50	256,425	272,55	269,625	292,05	179,475
$\bar{x}$ T			44,0625	85,5243	85,04	91,425	70,30	65,125	63,50	55,6563	54,875	64,1062	53,1375	67,4187	73,075	44,8688
σ T			11,8803	52,4284	42,7783	46,5926	21,0706	31,3744	34,2672	26,0903	58,6517	18,1838	43,6492	21,082	34,7913	17,9648
$s \bar{x}$ T			51,9401	26,2142	21,3891	23,7963	10,5353	15,6872	21,3325	13,0451	29,3258	9,0919	21,18746	10,541	17,3956	8,9824
THOPURINOL																
ALLOPURINOL																

THIOPURINOL ALLOPURINOL

zu erhalten - erfolgte die Sammlung des Urins am 11., 12. und 13. Versuchstag in mehreren (3, 4, 3) Einzelportionen. Dies macht insofern eine erweiterte Betrachtungsweise der Harnsäureausscheidung erforderlich, als einerseits der Absolutbetrag der pharmakologischen Wirkung nur in Form von zeitgleichen Intervallen mit der Vorperiode verglichen werden kann, andererseits jedoch die Tagesschwankungen sowie Eintritt, Maximum und Abklingen der Wirkung nur unter Zugrundelegung der kürzeren Zeitintervalle korrekt erfaßt werden können.

b) Gruppe Allopurinol

Der mittlere Ausgangswert für die Harnsäureausscheidung unter freigewählter Kost betrug am 1. Versuchstag in der Gruppe Allopurinol $443,2813 \pm 82,8634$ mg Harnsäure / 24 Stunden (vgl. Tabelle 28) bzw. $18,4703 \pm 3,4526$ mg / 1 Stunde (vgl. Tabelle 30). Unter kontrollierten Ernährungsbedingungen sowie unter täglicher Gabe von 4 Gramm RNS konnte ein rasches Ansteigen der Harnsäureausscheidung bis zum 4. Versuchstag auf $950,0125$ mg / 24 Stunden bzw. $39,5838$ mg / 1 h beobachtet werden. Dies entspricht einer Steigerung um $114,31\%$ des Ausgangswertes. Im weiteren Verlauf setzte sich dieser Anstieg deutlich flacher fort, um etwa am 9. Versuchstag mit $1057,2825$ mg / 24 Stunden bzw. $44,0534$ mg / 1 Stunde annähernd ein Steady-State zu erreichen. (Die zugehörigen Standardabweichungen und mittleren Fehler sind aus Tabelle 28a zu ersehen). Dem mit $1074,44$ mg / Periode etwas höheren Ausscheidungswert des 10. Versuchstages liegt eine 25-stündige Sammelperiode zugrunde, so daß dieser Wert korrigiert auf ein 24 Stunden-Intervall mit $1031,46$ mg / 24 h bzw. $42,97$ mg / 1 h niedriger als am Vortag liegt. Inwieweit allerdings die am Morgen des 11. Versuchstages abgelieferte Urinmenge tatsächlich einem 25 Stunden-Volumen entsprach, ist wegen der geringen Differenz gegenüber den vorher praktizierten Sammelzeiten nicht effektiv nachprüfbar, zumal die Versuchspersonen einerseits über eine Woche exakt um 7 Uhr morgens ihre Blase entleeren mußten, andererseits infolge der zum Teil weiten Anfahrtswege auch am 11. Versuchstag die morgendliche Entleerung bereits vor der Anreise erfolgte. Zwar wurden alle Versuchspersonen um 8 Uhr im Labor noch einmal angehalten, die Blase vollständig zu entleeren, inwieweit dies jedoch geschah bzw. geschehen konnte, ent-

TABELLE 28 HARNSÄUREAUSSCHIEDUNGEN WÄHREND DER SAMMELPERIODEN [mg]

Nr.	NAME	ZEIT A/T	14.-18.											
			4.-5.	7.-8.	11.-12.	12.-13.	13.-14.	14.	14.-15.	15.	15.-16.	16.	16.-17.	17.-18.
			7-7 ⁰⁰	7-7 ⁰⁰	7-7 ⁰⁰	7-7 ⁰⁰	7-8 ⁰⁰	8-15 ⁰⁰	15-22 ⁰⁰	22-8 ⁰⁰	8-12 ⁰⁰	12-16 ⁰⁰	16-20 ⁰⁰	20-8 ⁰⁰
1	A. G.	A	332,175	844,150	624,715	729,565	846,305	370,925	358,70	472,60	252,80	262,80	266,0625	408,817
2	H. S.	T	562,50	899,74	1150,775	1253,565	1087,22	325,50	384,50	401,70	130,90	226,10	178,20	474,180
3	T. S.	T	732,025	798,00	1100,00	935,935	1088,94	406,40	505,175	270,90	119,60	114,915	193,55	444,305
4	R. U.	A	349,55	933,60	564,70	1056,555	1022,105	215,625	339,90	532,987	126,70	158,25	118,95	424,462
5	L. W.	A	444,150	967,60	1188,65	1133,160	1160,915	308,925	152,512	250,75	144,0	285,0	213,0	435,455
6	G. G.	T	536,625	745,575	1144,125	1117,847	946,08	422,025	224,37	465,075	201,45	195,00	384,75	692,60
7	H. K.	A	677,25	997,35	1111,25	1309,85	1298,445	390,55	318,50	380,925	170,525	288,80	201,56	569,24
8	G. E.	T	851,175	1131,2	1130,63	1445,097	1645,59	457,7	422,45	304,0	270,75	269,575	210,50	502,6063
Σx_n			4773,125	7800,05	3486,575	4229,43	4297,775	1077,015	1169,672	1637,625	694,025	994,85	799,5725	1837,975
$\bar{x}_n$			443,2813	950,015	874,5938	1057,285	1074,4437	309,2573	292,403	409,2156	173,5063	294,2125	199,8934	459,4871
$m_{\text{H}_2\text{SO}_4}/v_p/24 \text{ h}$			443,2813	950,015	874,5938	1057,285	1074,4437	309,2573	292,403	409,2156	173,5063	294,2125	199,8934	459,4871
$m_{\text{H}_2\text{SO}_4}/v_p/1 \text{ h}$			18,470	39,5838	36,8164	44,0534	42,9776	44,7984	17,719	40,9345	13,3765	62,1784	49,9732	38,2944
Σx_T			2277,375	3544,485	4522,53	4722,445	4767,802	1611,625	1537,562	1444,675	722,7	879,875	997,0	2083,691
$\bar{x}_T$			569,3438	886,1213	1130,63	1180,613	1194,5055	402,9082	384,3905	360,4188	180,675	209,9562	249,25	520,9227
$m_{\text{H}_2\text{SO}_4}/v_p/24 \text{ h}$			569,3438	886,1213	1130,63	1180,613	1194,5055	402,9082	384,3905	360,4188	180,675	209,9562	249,25	520,9227
$m_{\text{H}_2\text{SO}_4}/v_p/1 \text{ h}$			23,7226	36,9217	47,1097	49,1924	47,678	57,5580	54,9129	36,04188	45,1687	52,489	62,3725	43,4102

Datum	Uhrzeit	Gruppe Allopurinol		Gruppe Thiopurinol	
		$\bar{\sigma}_A$	$S\bar{x}_A$	$\bar{\sigma}_T$	$S\bar{x}_T$
4.-5.	7-7 ⁰⁰	165,7268	82,8634	215,4378	107,7189
7.-8.	7-7 ⁰⁰	73,5414	36,7707	179,9070	89,9535
11.-12.	7-7 ⁰⁰	324,0070	162,0035	22,0164	11,0082
12.-13.	7-7 ⁰⁰	242,8628	121,4314	203,3975	101,6988
13.-14.	7-8 ⁰⁰	205,7743	102,8872	309,7453	154,8727
14.	8-15 ⁰⁰	71,9076	35,9538	55,8922	27,9461
"	15-22 ⁰⁰	94,6957	47,3478	115,999	57,9995
14.-15.	22-8 ⁰⁰	122,8123	61,4062	89,1698	44,5849
15.	8-12 ⁰⁰	55,8505	27,9252	70,1256	35,0628
"	12-16 ⁰⁰	61,3887	30,6943	50,7809	25,3905
"	16-20 ⁰⁰	60,8406	30,4203	94,1407	47,0703
15.-16.	20-8 ⁰⁰	73,9763	36,9881	120,2231	60,1116
16.	8-15 ⁰⁰	94,8618	47,4309	124,1407	62,0703
"	15-22 ⁰⁰	35,2757	17,6378	76,7442	38,3721
16.-17.	22-8 ⁰⁰	91,2590	45,6295	135,1190	67,5595
17.-18.	8-8 ⁰⁰	308,3602	154,1801	254,9054	127,4527

TABELLE

28 a

Standardabweichungen ($\bar{\sigma}$) sowie mittlere Fehler ($S\bar{x}$) zur Tabelle: Harnsäureausscheidung während der Sammelperioden in mg.

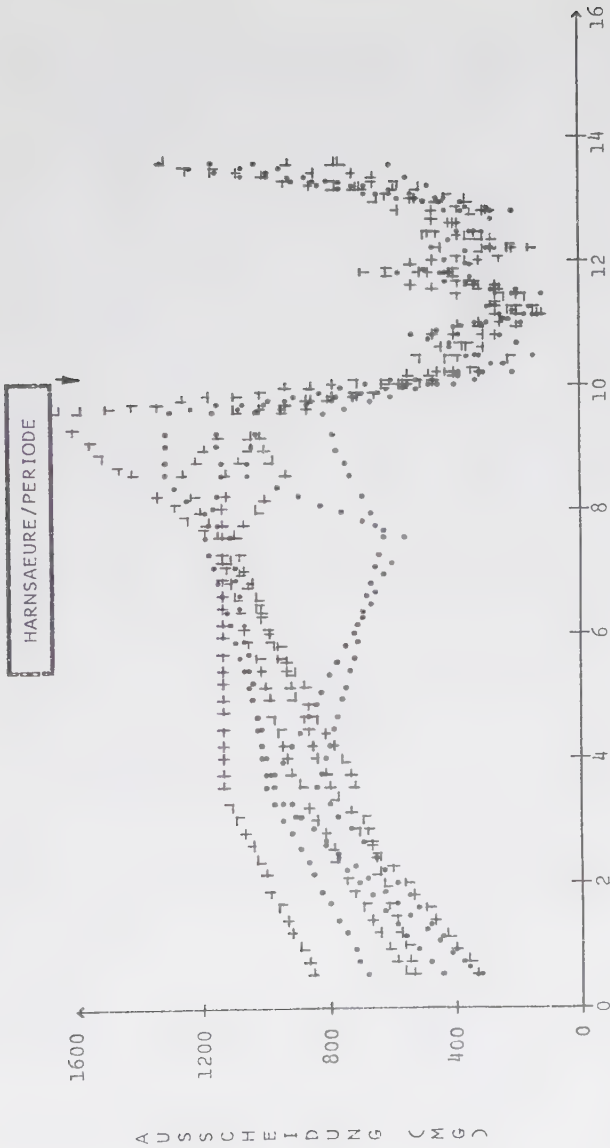


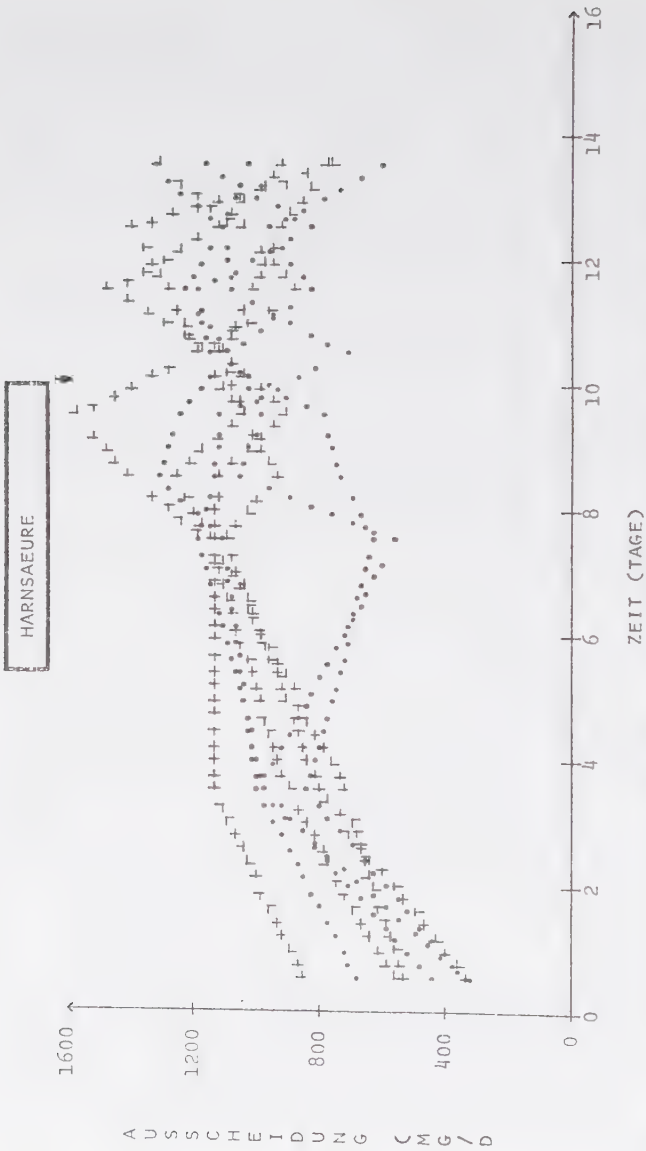
Abb. Ausgeschiedene Harnsäure (mg) während einer Sammelperiode der mit ALLOPURINOL bzw. THIOPURINOL behandelten Versuchspersonen; Abszisse: Versuchszeit (d).
 ●: ALLOPURINOL (N = 4)
 +: THIOPURINOL (N = 4)

A U S S C H E I D U N G (M G)

zieht sich meiner Kenntnis. Als Fazit daraus mag die Anregung gelten, bei eventuellen ähnlichen Versuchen wenn irgend möglich keine Verschiebung der Sammelperioden im entscheidenden Stadium eines Versuches vorzunehmen. Dieser kurze Einschub scheint im Hinblick auf die erwartete Wirkung beider Testsubstanzen - nämlich eine Senkung der renalen Harnsäureausscheidung gegenüber den Vorwerten - doch recht wesentlich, da ja einerseits die Vergleichsgröße dadurch um den Faktor 23/25 reduziert wurde (und damit einen niedrigeren Wert besaß) und andererseits die Testgröße (Wert des 11. VT) ohne die stattgehabte Phasenverschiebung einem 25 Stundenwert entsprochen hätte, d.h. in ihrer Relation zur Vorgröße deutlich vermindert gewesen wäre. Dennoch sind in Tabelle 29 für den 10. Versuchstag die um den Faktor 24/25 verminderten Harnsäureausscheidungen angegeben sowie für den 11. Versuchstag die Gesamtsammelperiode von 8 Uhr bis 8 Uhr zugrunde gelegt. Damit lag die Harnsäureausscheidung am 11. Versuchstag im Mittel in der Gruppe Allopurinol mit 1010,97 mg / 24 h (vgl. Tabelle 29) nur unwesentlich niedriger als am Vortag und mit 1117,60 mg / 24 Stunden am 12. Versuchstag sogar etwas höher. Die minimale durchschnittliche Harnsäureausscheidung der Gruppe war am 13. Versuchstag mit 999,22 mg / 24 h zu verzeichnen, während der Wert des 14. Versuchstages exakt wieder dem reduzierten Wert des 10. Tages entsprach. Für einen zusammenfassenden Überblick sind sämtliche Harnsäureausscheidungsmengen pro 24 Stunden in Abbildung XVIII für die einzelnen Versuchspersonen getrennt nach ihrer Gruppenzugehörigkeit dargestellt. Abbildung XIX zeigt das Verhalten der Mittelwerte der Harnsäureausscheidungen beider Gruppen in mg / 24 h, während die Abbildungen XX bis XXIII das Einzelverhalten bei den acht Versuchspersonen demonstrieren. Für die weitere Betrachtung der Ausscheidungsmengen an den unterteilten Tagen wurden die Teilmengen aus den einzelnen Sammelperioden in Tabelle 28 (sowie deren Standardabweichungen und mittlere Fehler in Tabelle 28a) festgehalten und entsprechend in mg / pro Periode in Abbildung XVII dargestellt. Durch Division dieser Mengen durch die zugehörige Stundenzahl erhält man die Harnsäureausscheidung während aller Sammelperioden (also auch während der Vorperiode) in der vereinheitlichten und somit vergleichbaren Dimension mg / 1 Stunde (vgl. Tabelle 30). Eine Synopsis dieser Werte gibt Abbildung XXIV. Abbildung XXV

TABELLE 29 HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG AN 3 VERSUCHSTAGEN [mg / 24 h]

Lfd Nr.	NAMÉ	ZEIT A/T	4.	7.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.
1	A.G.	A	332,175	841,50	624,75	729,565	783,528	1152,225	1190,479	824,0325	1164,69
2	H.S.	T	562,50	899,71	1150,775	1253,565	1043,731	1108,90	1009,38	923,41	765,57
3	F.S.	T	327,075	798,00	1100,00	935,935	1045,356	1182,175	876,605	1042,68	1307,04
4	R.U.	A	319,55	993,60	561,70	1056,555	981,2208	1088,512	828,362	964,2125	605,50
5	L.W.	A	444,150	967,60	1188,635	1133,160	1114,1808	713,187	1077,455	1101,25	1324,83
6	G.G.	T	536,625	715,595	1141,125	1117,847	908,2368	1115,537	147,38	1114,12	919,36
7	H.K.	A	677,25	997,35	1111,25	1309,85	1246,507	1089,945	1120,125	1109,002	1031,67
8	G.E.	T	851,175	1131,2	1130,63	1115,097	1579,766	1184,15	1283,4313	1402,03	768,652
$\bar{X}_{1,4,5,7}$			443,2813	950,0125	871,5938	1059,2825	1031,4654	1010,9749	1117,6056	999,2242	1031,672
6 ALLOPURINOL			165712,68	73,5474	324,007	242,8628	197,5433	200,7739	180,7954	134,6325	308,3602
mittlerer Fehler $s_{\bar{x}}$ A			82,8634	36,7707	162,0035	121,4374	98,7716	100,3669	90,3977	67,3763	154,1801
$\bar{X}_{2,3,6,8}$			569,3438	886,1213	1130,63	1080,6713	1144,2725	1147,7155	1160,8022	1120,5617	940,1555
6 Thiapurinol			215,4378	179,907	22,0764	203,3975	297,3553	41,2042	268,764	203,4701	254,9054
mittlerer Fehler $s_{\bar{x}}$ T			107,7189	89,9535	11,0082	101,6988	148,6777	206,021	134,1382	101,7351	121,4527



Harnsäureausscheidung (mg/d) von Versuchspersonen, die mit ALLOPURINOL bzw. THIOPURINOL behandelt wurden, aufgetragen gegen die Zeit (d).

●: ALLOPURINOL (N = 4)
 +: THIOPURINOL (N = 4)

Abb.
 XVIII

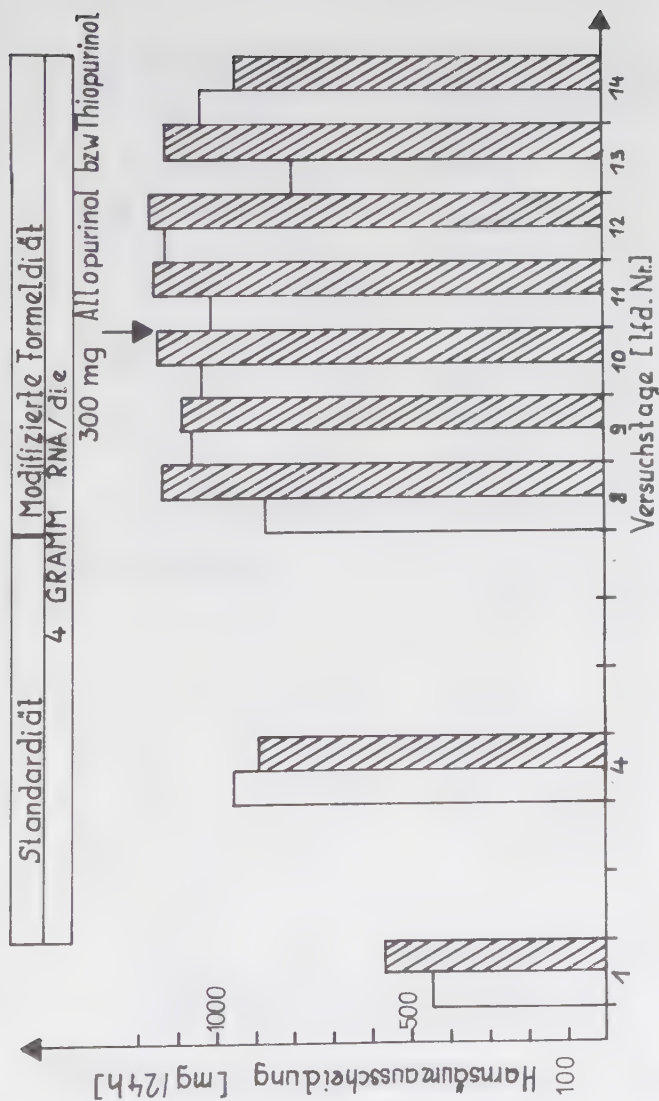


ABBILDUNG XIX Mittelwerte der renalen Harnsäureausscheidung in mg/24 h an 9 Versuchstagen □ = Gruppe Thiopurinol ▨ = Gruppe Allopurinol

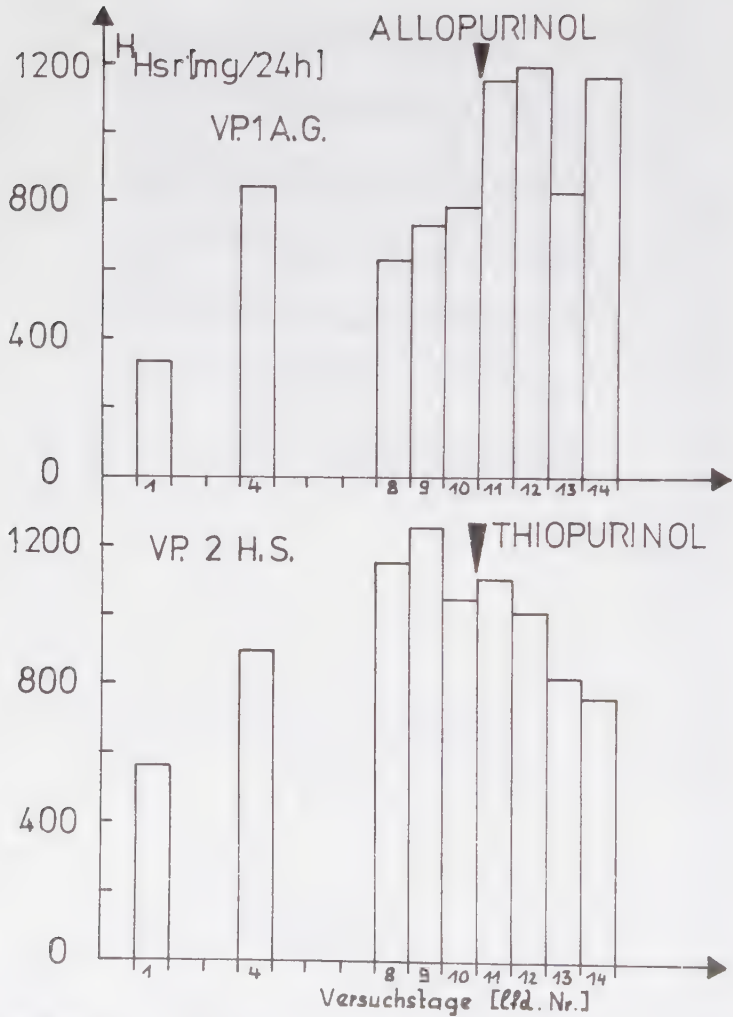


ABBILDUNG
XX

Harnsäureausscheidung in mg/24h bei VP1
(oben) und bei VP 2 (unten)

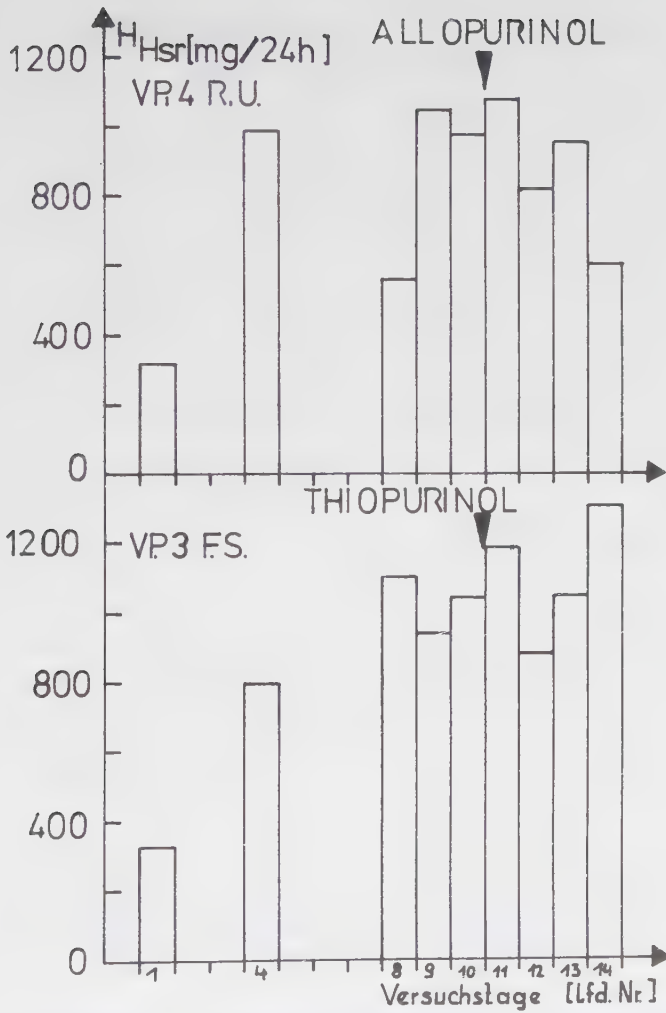


ABBILDUNG XXI Harnsäureausscheidung in mg/24h bei VP 4 (oben) und VP 3 (unten)

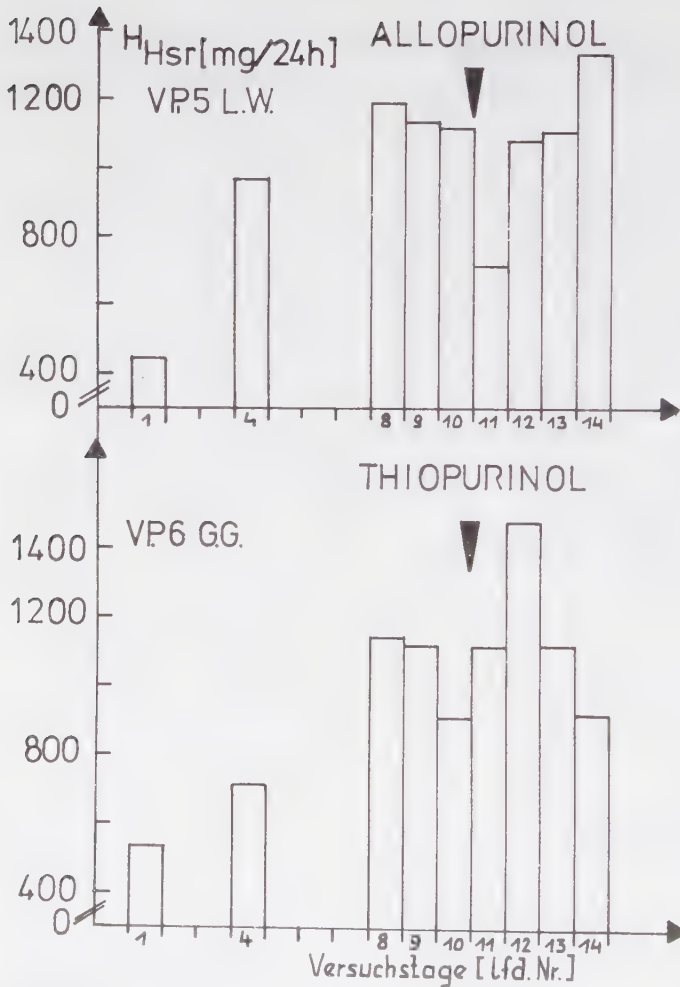


ABBILDUNG
XXII

Harnsäureausscheidung in mg/24 h
bei VP 5 (oben) und VP 6 (unten)

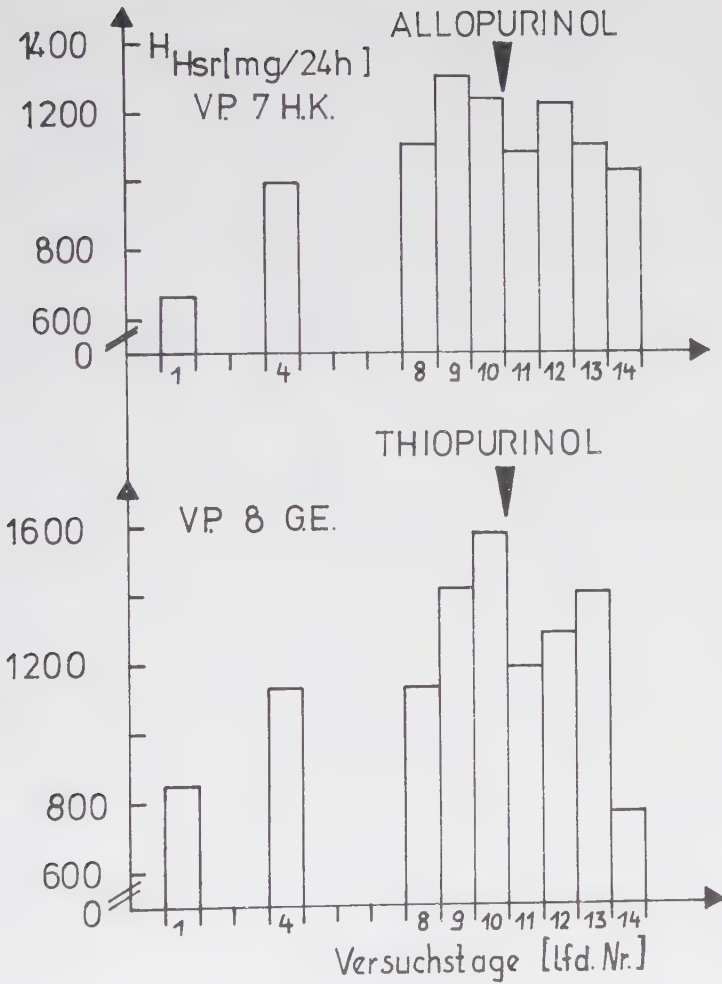


ABBILDUNG
XXIII

Harnsäureausscheidung in mg/24h
bei VP 7 (oben) und VP 8 (unten)

TABELLE 30 Harnsäureausscheidung WÄHREND DER SANNELPERIODEN [mg/1h]

NACHNAME	DATUM A/T	WÄHREND DER SANNELPERIODEN																16-17 T	17-18
		4-5 7-8	7-8	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	16-17	17-18	18-19	19-20	20-21	21-22	22-23	23-24	24-25		
1	A.G.	13,841	35,063	26,034	30,399	32,652	45,816	51,243	47,26	63,20	65,70	66,516	34,068	38,656	48,122	21,658	48,529		
2	H.S	23,438	37,188	47,949	52,232	43,489	46,50	54,50	40,47	32,735	56,525	44,55	39,515	22,118	68,586	28,848	31,899		
3	F.S.	13,628	33,250	45,833	38,997	43,556	58,057	77,168	27,09	29,90	37,288	48,388	34,525	40,633	64,899	30,395	54,46		
4	R.U.	13,315	41,400	23,404	44,023	40,884	39,804	48,557	53,298	31,675	39,563	29,738	35,372	40,433	43,938	37,362	25,229		
5	L.U.	18,506	40,377	49,528	47,215	46,437	44,295	21,787	25,015	36,0	71,25	53,25	36,288	67,356	49,125	28,588	55,201		
6	G.G.	22,359	29,816	47,547	46,577	37,843	60,289	32,634	46,504	50,363	48,45	96,188	57,747	30,576	46,908	57,173	38,307		
7	H.K.	28,219	41,556	46,302	54,577	51,938	55,793	45,50	38,092	42,631	72,20	50,39	47,437	42,412	56,084	42,163	42,986		
8	G.E.	35,466	47,433	47,11	58,962	65,824	65,386	60,35	30,40	67,688	67,394	60,125	41,884	63,186	71,177	46,115	32,027		
ALLOPURINOL		73,881	158,334	145,265	176,214	171,911	176,718	167,087	163,725	173,506	248,713	199,894	153,165	188,557	197,269	129,771	171,945		
X̄ A		18,403	39,584	36,363	44,035	42,977	44,1795	41,7718	40,9313	43,3165	62,1782	49,9735	38,2972	47,1393	49,3173	32,4428	42,9863		
σ A		6,9052	3,064	13,5003	10,1190	8,2312	10,2724	13,5282	12,2870	13,9626	15,3469	15,2101	6,1648	13,5515	5,0395	9,1260	12,8184		
s x̄ A		3,4526	1,5320	6,7502	5,0595	4,1156	5,1362	6,7641	6,1405	6,9813	7,6135	7,6050	3,0824	6,1758	2,5198	4,5630	6,4242		
Σ T		94,894	147,687	188,439	196,768	190,712	230,032	219,652	144,167	180,676	209,957	249,251	173,641	156,513	251,57	162,566	156,693		
x̄ T		23,7228	36,9217	47,1097	49,192	47,678	57,558	54,913	36,047	45,169	52,4893	62,3128	43,4102	39,1283	62,8915	40,6415	39,1732		
σ T		8,9768	7,4959	0,9175	8,4749	12,3901	7,9847	16,5743	8,9168	17,5317	12,6951	23,5353	10,0189	17,7344	10,9633	13,5119	10,6210		
s x̄ T		4,4884	3,7479	0,4588	4,2374	6,1950	3,9923	8,2856	4,4584	8,7658	6,3476	11,7677	5,0094	8,8672	5,4816	6,1559	5,3105		

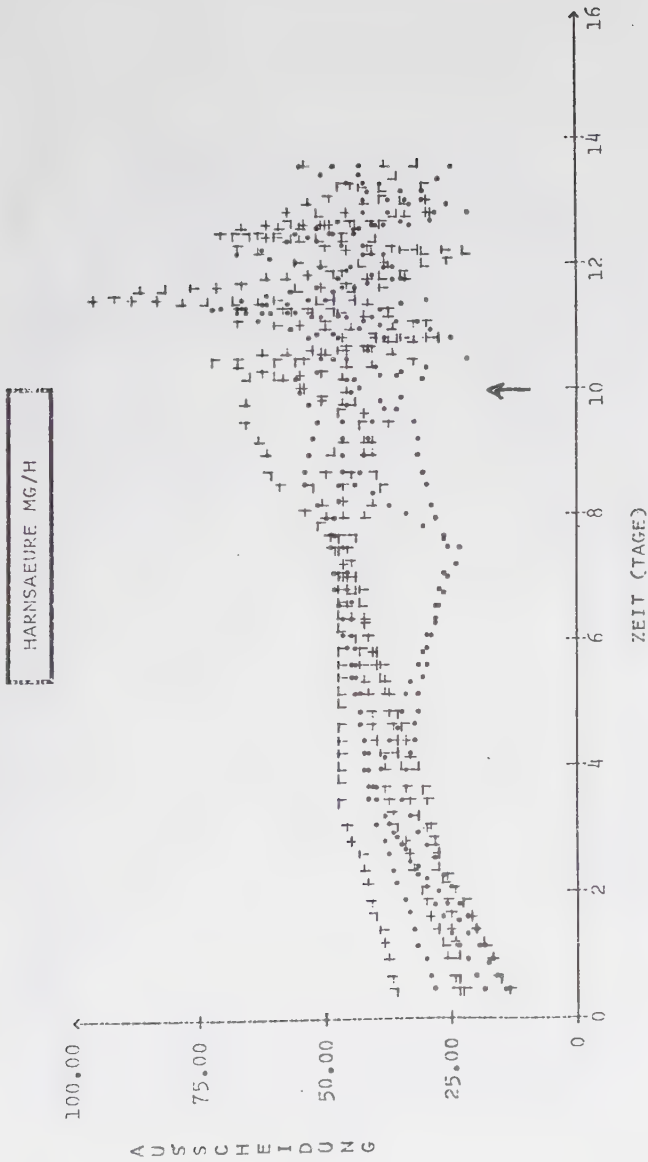


Abb. XXIV Harnsäureausscheidung (mg/h) in Abhängigkeit von der Versuchszeit (d);

- : ALLOPURINOL (N = 4)
- + : THIOPURINOL (N = 4)

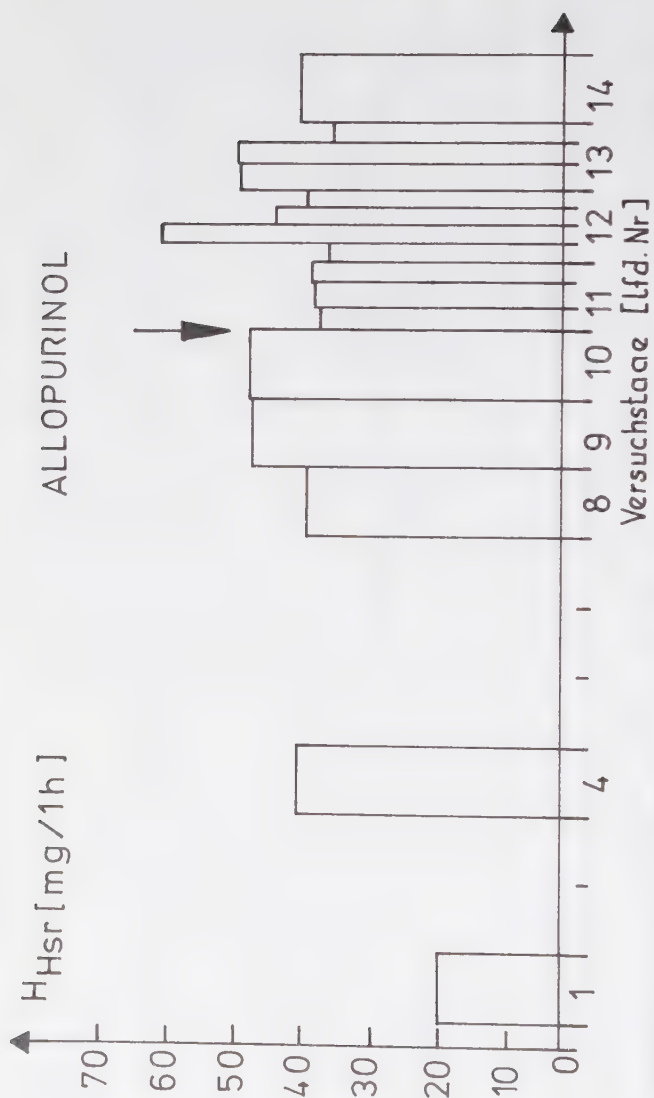


ABBILDUNG XXV Mittelwerte der Harnsäureausscheidung in mg/1h in der Gruppe Allopurinol ($\bar{x}$ Vp 4,5,7, ohne Vp 1) während der Sammelperioden.

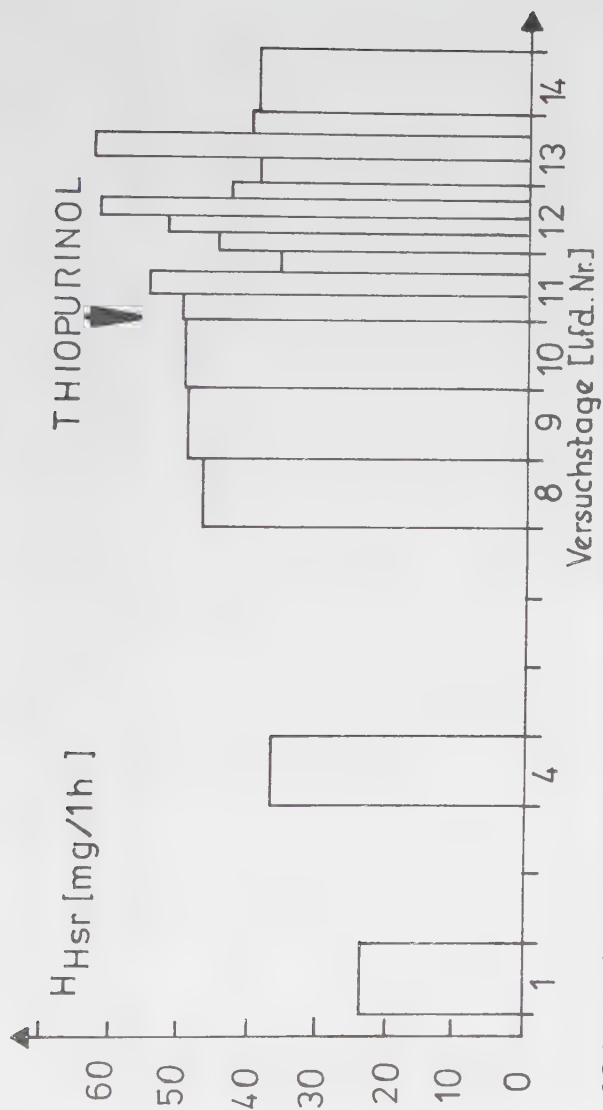


ABBILDUNG XXVI: Mittelwerte der Harnsäureausscheidung in mg/1h während der Sammelperioden in der Gruppe Thiopurinal ($n=4$
 $\bar{x}$ VP. 2, 3, 6, 8)

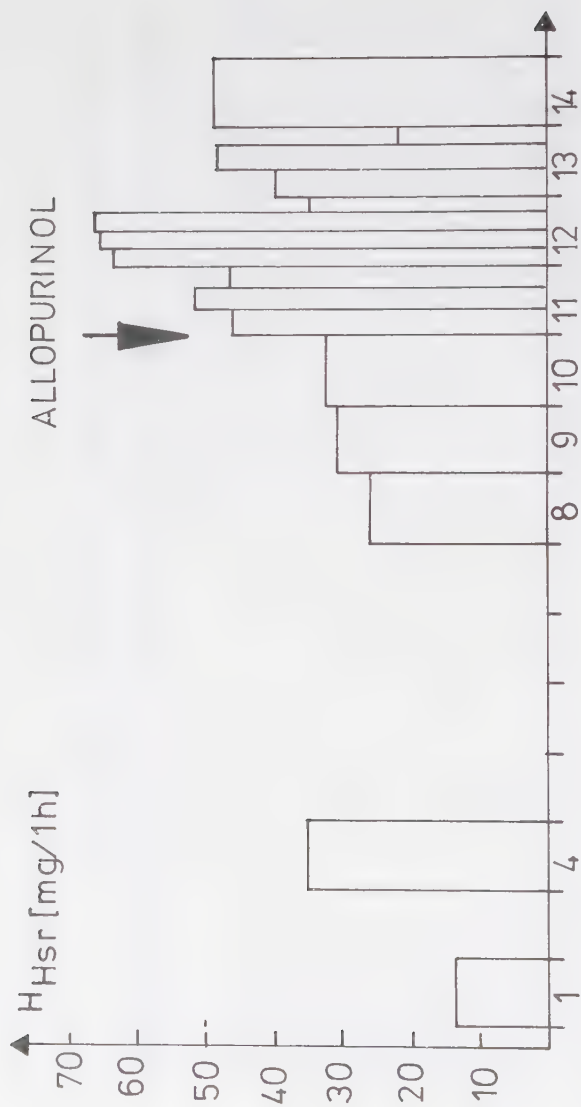
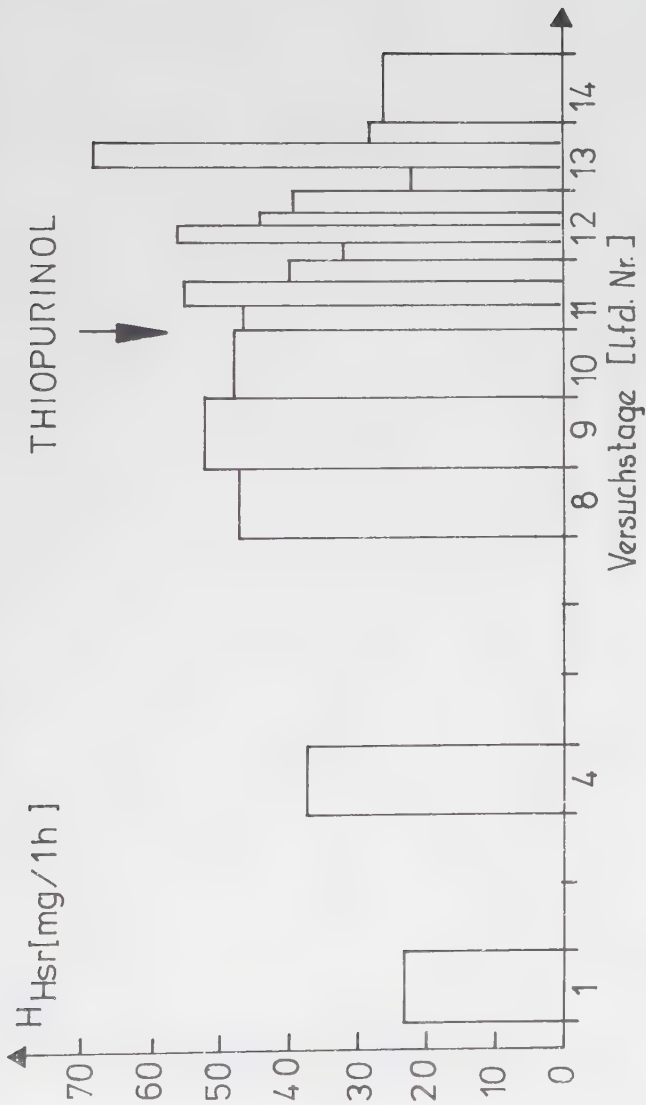


ABBILDUNG XXVII: Harnsäureausscheidung in mg/1h während der Sammelperioden bei VP 1 A.G. (Gruppe Allopurinol)



Harnsäureausscheidung in mg/1h während der Sammelperioden bei VP 2 H.S. (Gruppe Thiopurinol)

ABBILDUNG
XXVIII:

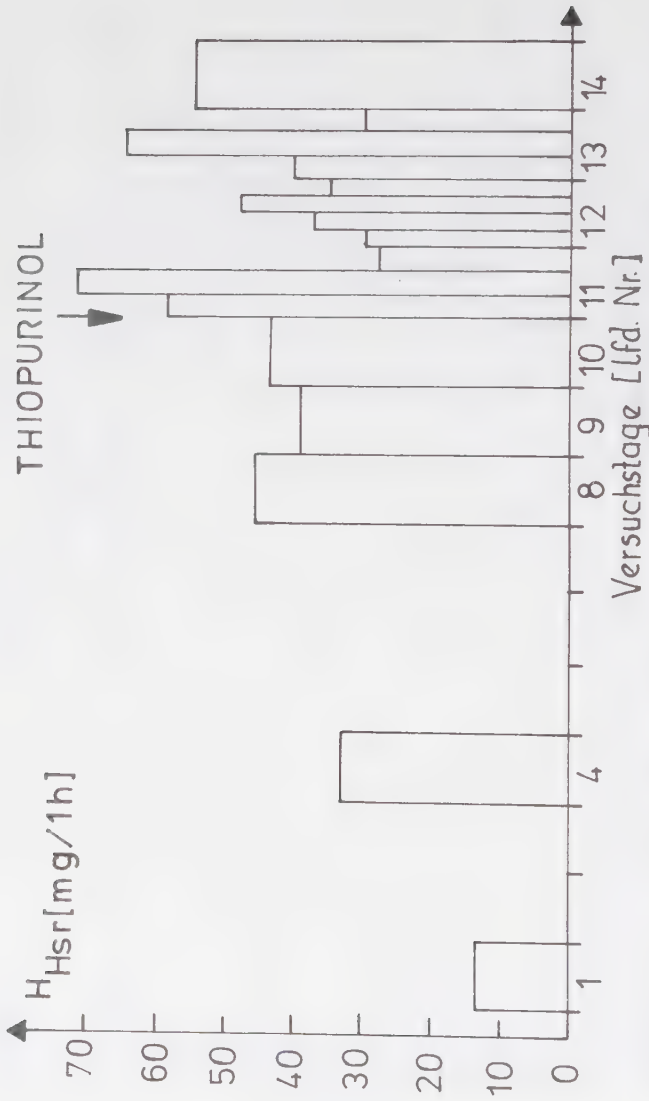


ABBILDUNG XXIX
Harnsäureausscheidung in mg/1h während der Sammelperioden bei VP 3 F.S. (Gruppe Thiopurinol)

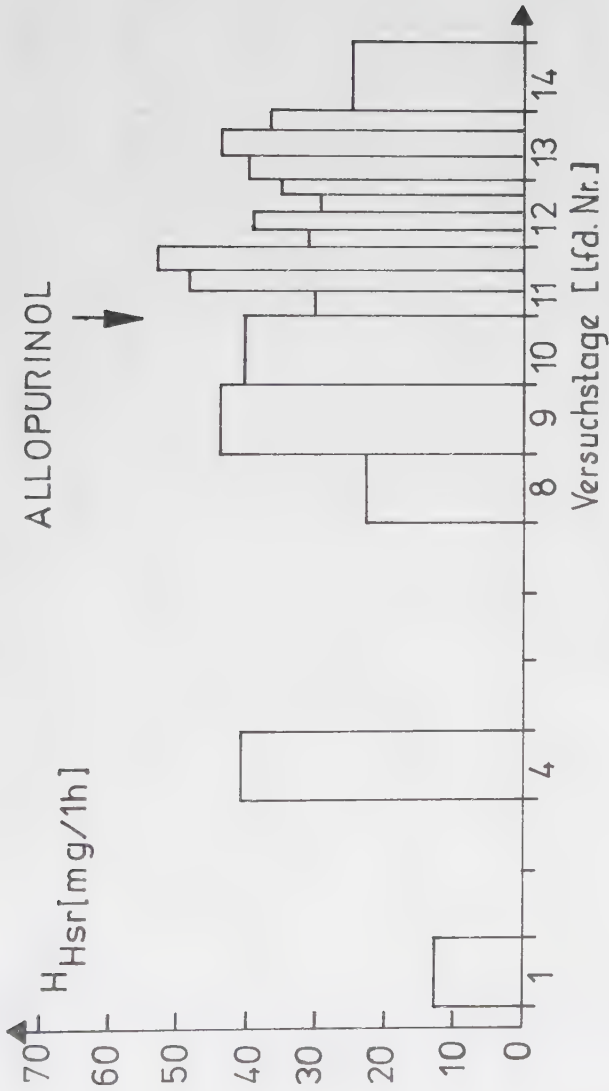


ABBILDUNG XXX: Harnsäureausscheidung in mg/1h während der Sammelperioden bei VP 4 R. U. (Gruppe Allopurinol)

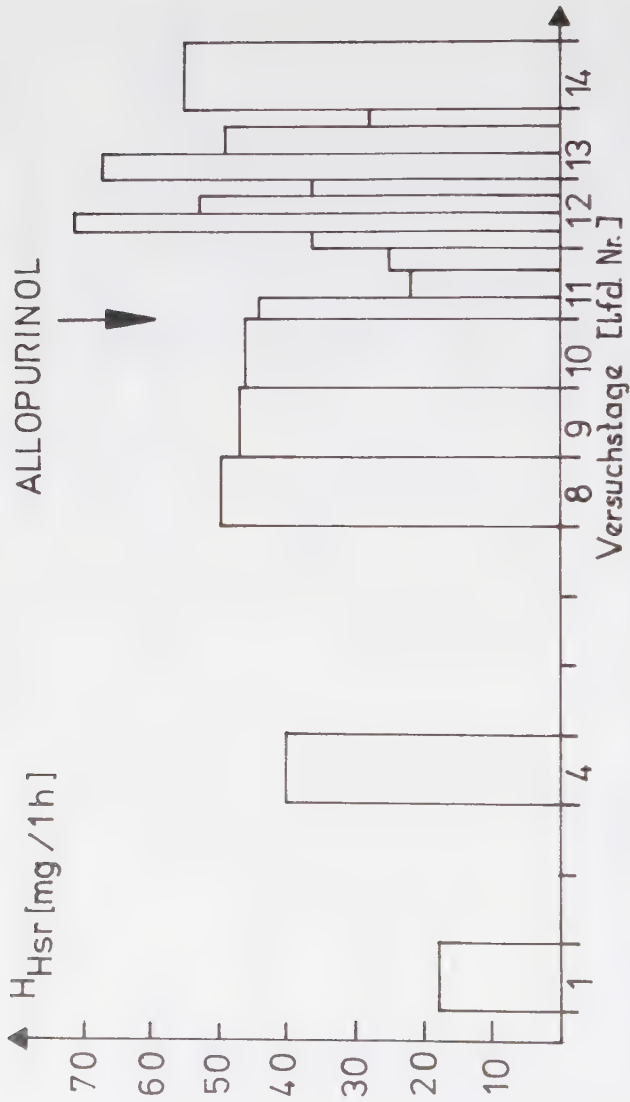
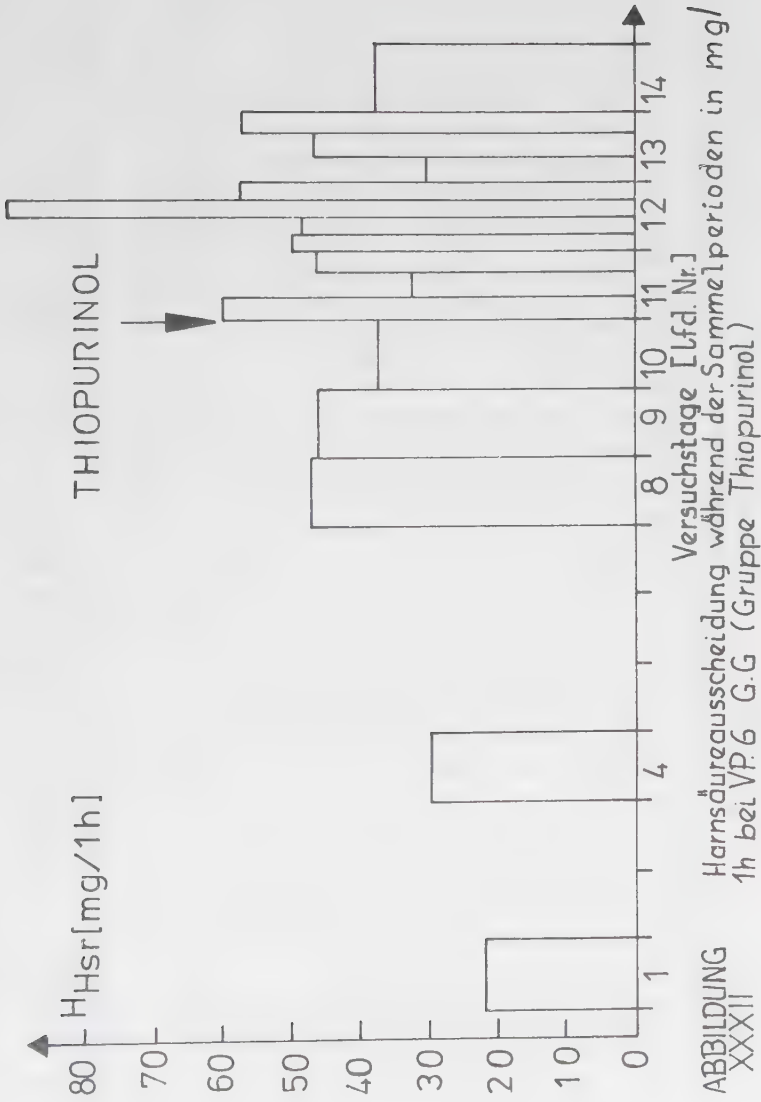


ABBILDUNG XXXI
Harnsäureausscheidung in mg/1h während der Sammelperioden bei VP. 5 L.W. (Gruppe Allopurinol)



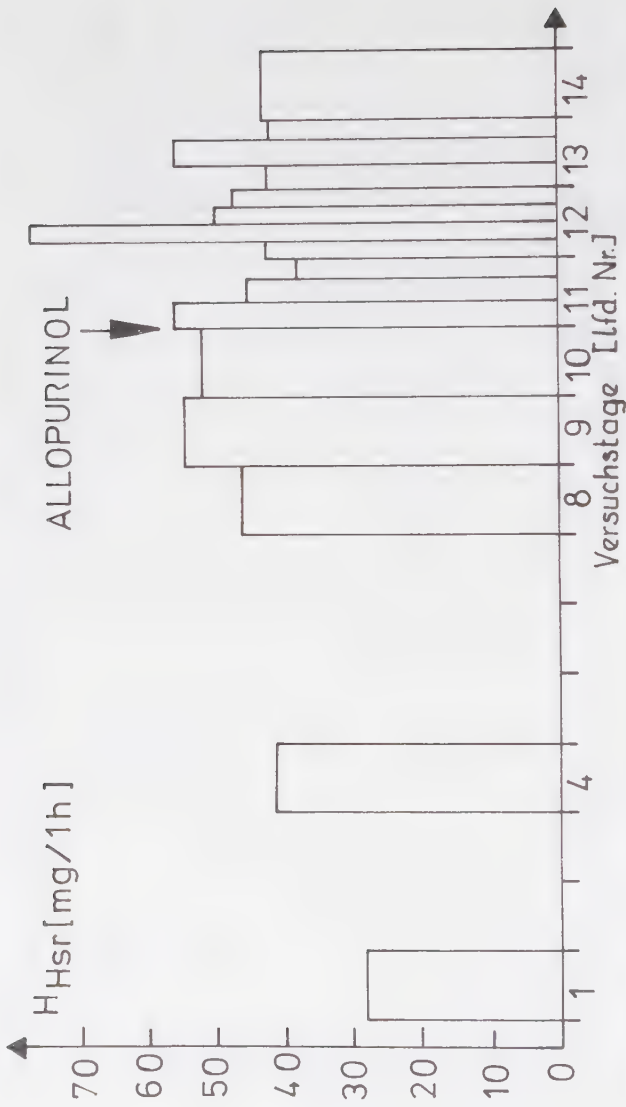
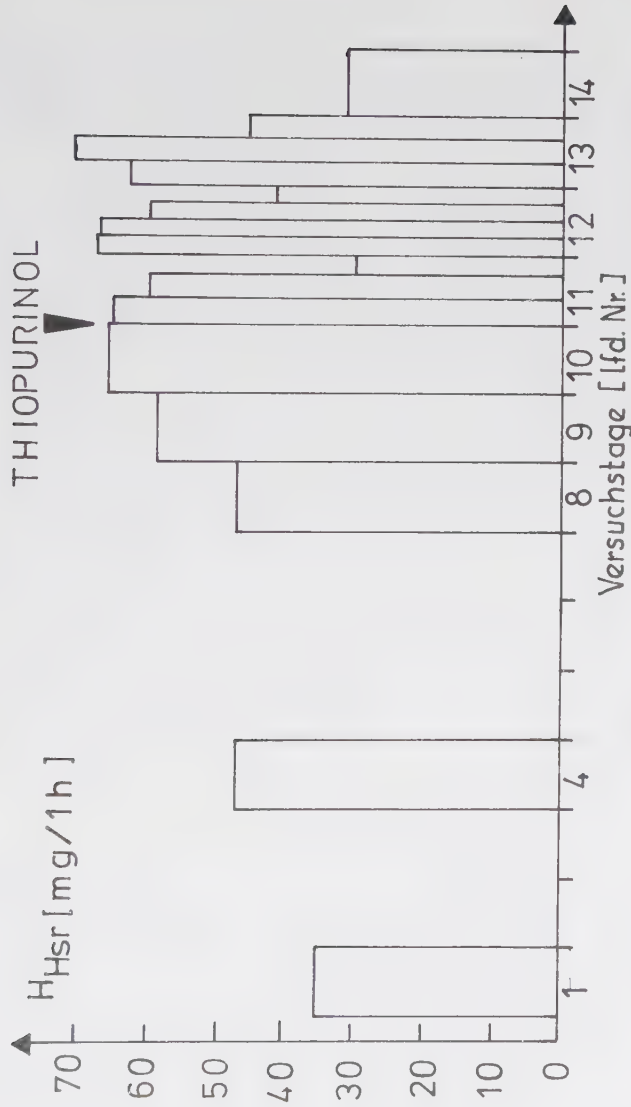


ABBILDUNG
XXXIII

Harnsäureausscheidung während der Sammelperioden in
mg/1h bei VP 7 H.K. (Gruppe Allopurinol)



ABILDUNG
XXXIV

Harnsäureausscheidung während der Sammelperioden
in mg/1h bei VP 8 G.E. (Gruppe Thiopurinol)

zeigt die Mittelwerte der Harnsäureausscheidung in mg / 1 h für die Gruppe A, Abbildung XXVI dasselbe für die Gruppe T. Die Abbildungen XXVII bis XXXIV stellen den entsprechenden Verlauf bei den einzelnen acht Versuchspersonen dar.

Diese Form der Darstellung wurde deshalb gewählt, um die Fülle der verschiedenen Tagesschwankungen, die weder hinsichtlich der Schwan-
kungsamplitude noch bezüglich einer phasengerechten synchronen Aus-
schlagsrichtung zwischen den verschiedenen Versuchspersonen summa-
risch betrachtet werden können, dennoch gut zum Ausdruck bringen zu
können. Im Mittelwert der Gruppe A kommen diese starken Schwankungen
am 11. Versuchstag mit Werten von 44,17, 41,77 und 40,93 mg / 1
Stunde kaum zum Ausdruck, da sich hier beispielsweise die gegensin-
nigen Ausschläge von VP 1 und VP 5 im Effekt überlagern. Dagegen
treten sie am 12. Versuchstag mit einer Maximalausscheidung von
62,17 mg / 1 h in der Nachmittagsperiode gegenüber einer Minimalaus-
scheidung in der darauffolgenden Nachtperiode mit 38,29 mg / 1 h
(entsprechend einem Abfall von 38,4 %) auch im Mittelwert der Gruppe
deutlich zutage. Auch am 13. Versuchstag ist wie an den beiden Vor-
tagen die mittlere Harnsäureausscheidung der Gruppe während der
nächtlichen Sammelperiode am niedrigsten. Diese Feststellung ist
jedoch, wie sich aus den Abbildungen ersehen läßt, nicht für alle
Probanden gleichartig zutreffend. Der Zahlenwert des 14. Versuchs-
tages ist mit 42,98 mg / 1 h praktisch identisch mit dem Wert vor
der Medikation am 10. Tag.

c) Gruppe Thiopurinol

Der Ausgangswert der Harnsäureausscheidung in der Gruppe Thiopurinol
lag unter freigewählter Kost mit $23,7228 \pm 4,4884$ mg / 1 Stunde um
28,4 % höher als der Vergleichswert der Gruppe A. Unter kontrollier-
ten Ernährungsbedingungen und unter oraler Zulage von 4 Gramm RNS
pro Tag kam es auch hier bereits bis zum vierten Versuchstag zu einem
raschen Anstieg auf 36,92 mg / 1 h. Dies bedeutet einen Anstieg schon
in dieser kurzen Zeit um 55,6 % des Ausgangswertes. Die steigende
Tendenz setzte sich in der Folge noch etwas ausgeprägter als in der
Vergleichsgruppe fort, um zu Beginn der 2. Versuchswoche mit 47,1
mg / 1 h, 49,1 mg / 1 h und 47,6 mg / 1 h (Werte des 8., 9. und 10.

Versuchstages) annähernd ein Steady-State zu erreichen. Die drei Einzelwerte des 11. Versuchstages spiegeln wiederum mit 57,5 mg / 1 h, 54,9 mg / 1 h und 36,0 mg / 1 h die auch in dieser Gruppe deutlich ausgeprägten Tagesschwankungen, wobei die maximalen Schwankungen zwischen den Einzelperioden bei VP 3 zu beobachten waren. Auch für diese Gruppe zeigt sich am 11. VT im Mittel die niedrigste Ausscheidungsrate während der nächtlichen Sammelperiode, allerdings trifft dies im Einzelfall nur für drei der Probanden (VP 2, 3 und 8), nicht aber für VP 6 zu. Die Gesamtharnsäureausscheidung an diesem Tag lag mit $1147,7 \pm 20,6021$ mg / 24 Stunden fast genau gleich hoch wie am Vortag ($1144,7$ mg / 24 h), jedoch war der mittlere Fehler mit $\pm 20,6$ mg / 24 h gegenüber dem Vortag ($\pm 148,67$ mg / 24 h) wesentlich kleiner. Dieser mittlere Fehler des 10. Versuchstages kommt in erster Linie durch die starke Abweichung des Wertes von VP 8 vom übrigen Mittelwert der Gruppe zustande, da in diesem Fall offensichtlich die steigende Tendenz der Harnsäureausscheidung während der Vorperiode noch anhielt. Auch am 12. Versuchstag traten wieder ausgeprägte tageszeitliche Schwankungen auf, wobei das durchschnittliche Maximum der Ausscheidung am Spätnachmittag bis Abend mit einem Wert von 62,3 mg / 1 h um 30,33 % höher lag als der Wert während der darauffolgenden Nachtperiode (43,4 mg / 1 h). Die gesamte Harnsäureausscheidung am 12. Tag lag im Durchschnitt mit 1160,8 mg / 24 Stunden etwas über dem Wert des Vortages, wobei dieser Wert allerdings durch zwei konträre Bewegungen innerhalb der Gruppe zustande kommt: Bei VP 2 und VP 3 kam es zu einem deutlichen Abfall von 1182 auf 876 mg / 24 h (VP 3), von 1108 auf 1009 mg / 24 h (VP 2), wohingegen bei den beiden anderen Vertretern der Gruppe eine Steigerung (von 1115 auf 1473 mg / 24 h bei VP 6 bzw. von 1184 auf 1283 mg / 24 h bei VP 8) zu beobachten war. Der 13. Versuchstag weist mit einem minimalen Morgenwert von 39,12 mg / 1 h gegenüber einem maximalen Wert in der zweiten Meßperiode von 62,89 mg / 1 h (entsprechend einer Steigerung um 60,7 %) die deutlichsten Tagesschwankungen auf. Die Ausscheidung während der folgenden Nacht lag mit 40,64 mg / 1 h wieder deutlich niedriger. Der mittlere 24 Stunden-Ausscheidungswert für die Harnsäure lag am 13. Versuchstag in der Gruppe Thiopurinol bei 1120,5 mg / 24 h, am 14. Versuchstag bei 940,1 mg / 24 h, wobei die Verlaufstendenz zwischen den einzelnen Probanden nicht einheitlich war. Der

durchschnittliche mittlere Fehler über die gesamte Versuchszeit betrug in der Gruppe Allopurinol $\pm 5,2859$ mg / 1 h bei einem Maximum von $\pm 7,6735$ mg / 1 h in der 2. Sammelperiode des 12. Versuchstages und einem Minimum von $\pm 1,532$ mg / 1 h am 4. Versuchstag. Der durchschnittliche mittlere Fehler in der Gruppe Thiopurinol lag mit $\pm 5,9081$ mg / 1 h in derselben Größenordnung, wobei allerdings die Einzelwerte dieser Fehler eine stärkere Streuung aufwiesen. (Minimum von $\pm 0,4588$ mg / 1 h am 8. Tag, Maximum von $\pm 11,7677$ mg / 1 h in der 3. Meßperiode wiederum des 12. Versuchstages bedingt in erster Linie durch den Einzelwert von VP 6 zu diesem Zeitpunkt.)

5. Harnsäure-Clearance

Die Harnsäure-Clearance wird berechnet aus dem Quotienten Harnsäurekonzentration im Urin durch Harnsäurekonzentration im Plasma multipliziert mit dem zugehörigen standardisierten Harnzeitvolumen (ml / min). Sämtliche Einzelwerte sowie Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler getrennt nach Gruppen sind in Tabelle 31 aufgeführt. Die entsprechenden Werte für die einzelnen Versuchspersonen zeigt Tabelle 31a. In Abbildung XXXV sind sämtliche Einzelwerte dargestellt, während Abbildung XXXVI und XXXVII das mittlere Verhalten der beiden Gruppen wiedergeben. Da die Art des zeitlichen Kurvenverlaufes in beiden Substanzgruppen annähernd gleich verläuft, seien sie hier gemeinsam betrachtet. Von einem mittleren Ausgangswert in der Gruppe A von 9,6 ml / min bzw. 8,6 ml / min in der Gruppe T kam es anfänglich zu einem deutlichen Abfall, der in der Gruppe A am 8. Tag mit 6,5 ml / min, in der Gruppe T bereits am 4. Tag mit 6,2 ml / min ein Minimum erreichte. Die Werte für den 9. und 10. Tag waren mit 7,2 und 72,2 ml / min in der Gruppe A und 8,0 und 8,0 ml / min in der Gruppe T jeweils fast identisch. Die folgenden drei Versuchstage (nach Substanzgabe) waren wiederum durch außerordentlich starke Tagesschwankungen zwischen den einzelnen Sammelperioden gekennzeichnet. Dabei lag die mittlere Harnsäureclearance an allen 3 Tagen jeweils in der Nachtperiode am niedrigsten. Der maximale Einzelwert der Gruppe A lag mit 17,87 ml / min in der frühen Nachmittagsperiode des 12. Tages in der Gruppe T mit 15,15 ml / min zum selben Zeitpunkt, während das Minimum mit 5,82 ml / min in der Gruppe A gegenüber 7,71

TABELLE 31

DATE	DAILY		7-8	7-9	10-11	12-13	13-14	14	14-15	15	16-20	15-16	16	16-17	17-18				
	A	T																	
1	AG	A	2,967	5,458	3,888	4,306	4,287	7,200	9,609	7,199	15,121	13,278	10,950	5,674	7,363	8,167	2,969	6,396	
2	HS	T	9,980	6,089	9,999	9,980	8,442	11,830	16,411	12,201	11,546	16,839	6,465	11,355	5,242	15,404	6,413	6,120	
3	TS	T	5,476	6,033	9,146	7,423	7,972	12,996	19,320	6,747	8,412	11,767	12,772	8,065	19,600	16,134	6,154	10,128	
4	RU	A	3,997	5,224	2,679	4,625	4,403	4,025	8,345	10,650	6,580	9,030	6,772	7,170	7,274	8,921	5,490	2,735	
5	LV	A	2,133	10,964	11,775	11,630	12,251	16,736	13,044	11,884	15,518	30,713	23,532	14,411	23,753	16,089	7,946	14,723	
6	GG	T	5,632	5,348	7,623	7,108	6,296	14,484	8,749	9,908	12,207	13,334	20,228	14,721	8,144	11,113	11,796	6,744	
7	HK	A	10,189	7,131	7,659	8,354	7,897	12,508	11,044	7,771	11,777	18,477	11,320	11,278	9,964	11,003	6,888	6,692	
8	GE	T	13,215	7,507	6,157	7,719	9,558	14,325	14,155	6,388	16,500	18,690	15,499	8,242	8,413	12,057	6,506	4,574	
ALLOPURINOL			Σ A	38,483	28,777	26,001	28,915	28,838	40,469	42,042	39,504	48,396	74,498	52,574	38,533	48,354	44,180	23,293	30,546
			$\bar{x}$ A	9,620	7,194	6,500	7,228	7,209	10,117	10,510	9,376	12,099	17,874	13,713	9,633	12,088	11,045	5,823	7,636
			σ^2 A	8,4326	2,6528	4,1066	3,4671	3,5753	5,6377	2,017	2,153	4,1686	9,3905	7,2762	3,9697	7,8158	3,5702	2,1523	5,0555
THIOPURINOL			Σ T	34,303	24,977	32,525	32,230	32,238	53,635	58,635	35,244	48,665	60,630	56,964	42,353	32,429	54,708	39,869	27,866
			$\bar{x}$ T	8,575	6,244	8,231	8,057	8,059	13,408	14,658	8,811	12,166	15,157	14,241	10,588	8,107	13,677	7,917	6,966
			σ^2 T	3,7313	0,9067	1,6965	1,3057	1,3524	1,2461	4,4713	2,7584	3,3298	3,1689	6,5319	3,7454	2,1869	2,4643	2,7232	2,1814
Σ Allopurinol				4,2163	1,9264	2,0533	1,7341	1,8776	2,8159	4,0085	1,1265	2,0843	4,6952	3,6131	1,9848	3,8379	1,7851	1,0162	2,5777
Σ Thiopurinal				1,8651	0,4554	0,8482	0,6578	0,6162	0,6231	2,2356	1,3792	1,6649	1,5845	3,266	1,5727	1,0931	1,2321	1,3616	1,2407

VP Nr	NAME	Σ_{VP}	$\bar{x}_{VP}$	σ_{VP}	$s_{\bar{x}_{VP}}$
1	A G	114,832	7,177	3,5606	0,8901
2	H S	164,316	10,2698	3,732	0,933
3	F S	159,445	9,9653	3,8654	0,9664
4	R U	97,92	6,12	2,3584	0,5896
5	L W	256,299	16,0187	5,9641	1,4910
6	G G	165,435	10,3397	4,4317	1,1079
7	H K	159,352	9,9595	2,9604	0,7401
8	G E	169,475	10,5922	4,3184	1,0796

TABELLE

31a

Summen (Σ), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (σ) und mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) der Harnsäure-Clearance (in ml/min) für die einzelnen Versuchspersonen

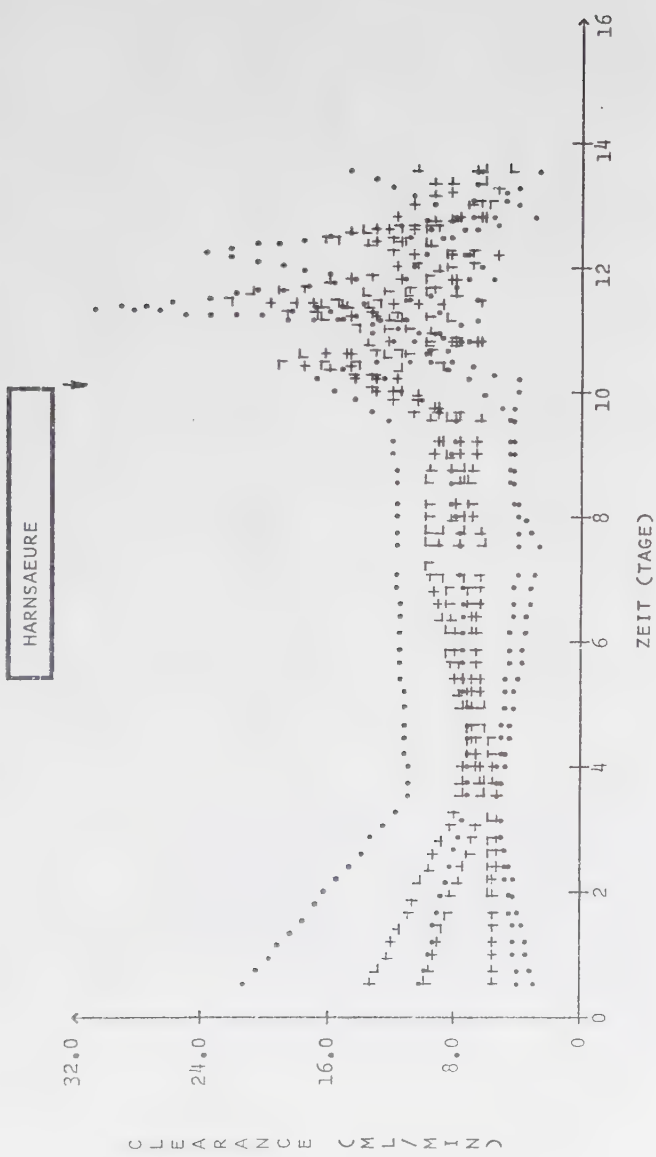


Abb. XXXV
 Harnsäure-Clearance (ml/min) vor und nach Gabe von ALLOPURINOL bzw. THIOPURINOL in Abhängigkeit von der Zeit (d).
 ●: ALLOPURINOL (N = 4)
 +: THIOPURINOL (N = 4)

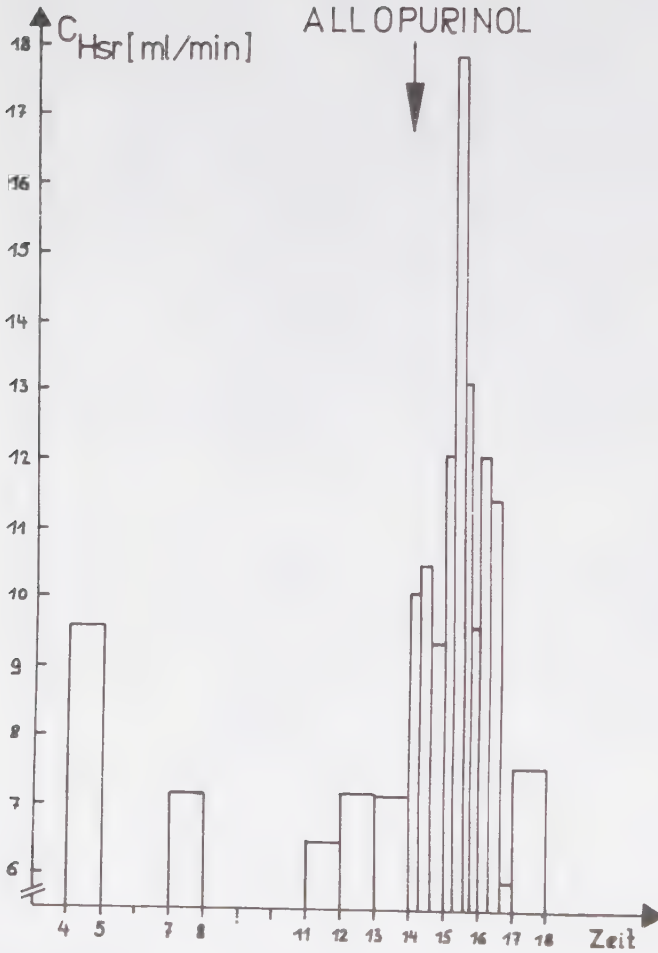
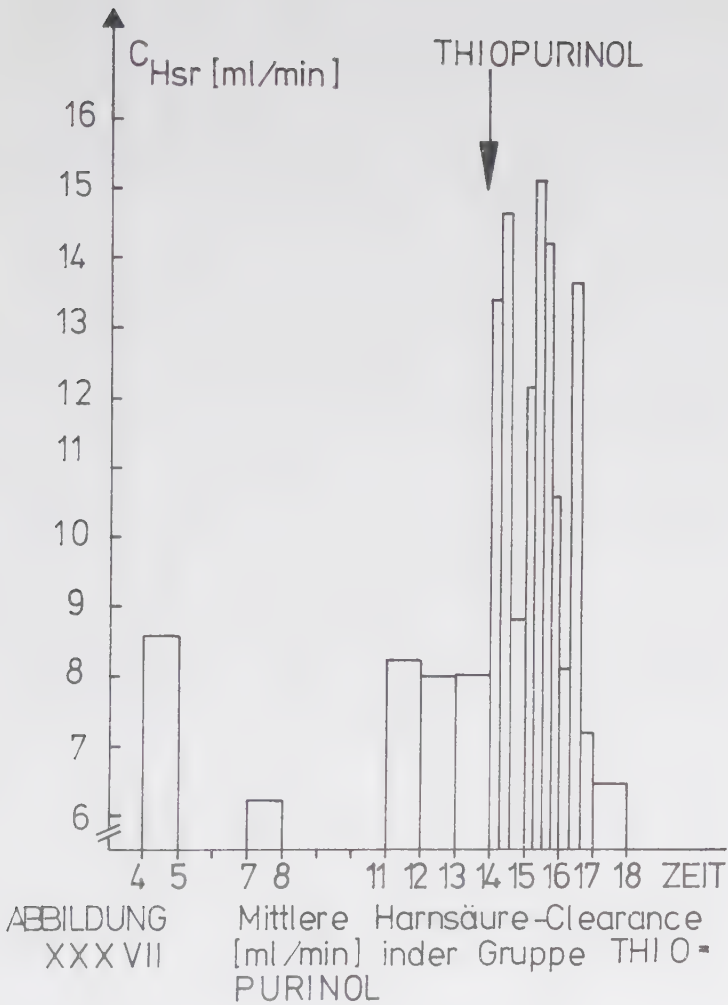


ABBILDUNG
XXXVI

Mittlere Harnsäureclearance [ml/min]
in der Gruppe ALLOPURINOL



ml / min in der Gruppe T wieder gleichzeitig in der Nachtperiode des 13. Tages verzeichnet wurde. Der Wert des 14. Versuchstages lag in der Gruppe A mit 7,6 ml / min geringfügig höher als vor der Medikation, in der Gruppe T mit 6,9 ml / min niedriger. Der durchschnittliche mittlere Fehler über den gesamten Versuchszeitraum lag mit $\pm 2,3662$ ml / min in der Gruppe A deutlich höher als in der Gruppe T ($\pm 1,3593$ ml / min). Diese Inhomogenität, bedingt vor allem durch die Extremwerte von VP 1 gegenüber VP 5, ist bereits zu Versuchsbeginn feststellbar.

6. Harnsäure-Clearance bezogen auf glomeruläres Filtrat (%)

Sie errechnet sich aus dem Quotienten Harnsäureclearance durch Kreatininclearance mal 100, die zugehörige Dimension sind Prozent. Die Einzelwerte, Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittleren Fehler sind in Tabelle 32 zusammengestellt. Die entsprechenden Werte für die einzelnen Versuchspersonen zeigt Tabelle 32a. Die zugehörigen Abbildungen XXXVIII und IXL sollen das Einzelverhalten bzw. das mittlere Gruppenverhalten dieses Sekundärparameters graphisch veranschaulichen. Von einem annähernd gleichgroßen Ausgangswert unter Normalbedingungen am 1. Versuchstag in beiden Gruppen (7,4 % A bzw. 7,3 % T) kam es vorübergehend am 4. Tag in beiden Gruppen zu einem deutlichen Abfall auf 2,45 % (A) bzw. 3,11 % (T), der sich jedoch dem Ausgangswert bis zum 8. Tag mit 5,78 % in der Gruppe A bereits wieder deutlich genähert hatte bzw. ihn mit 7,889 % in der Gruppe T sogar wieder überschritten hatte. Die Werte des 9. und 10. Tages liegen in beiden Gruppen mit 6,25 % und 6,41 % (Gruppe A) bzw. 8,96 % und 8,49 % (Gruppe T) jeweils etwa gleich hoch. Für die unterteilten Tage 11, 12 und 13 wurden die Mittelwerte unter Berücksichtigung der Dauer der Sammelperioden errechnet. Danach kam es am 11. Versuchstag gemittelt über 24 Stunden zu einer Steigerung auf 7,5774 % in der Gruppe A bzw. auf 9,4306 % in der Gruppe T, die am 12. Tag mit 9,9383 % in der Gruppe A bzw. 13,2503 % in der Gruppe T ein Maximum erreichte und am 13. Tag mit 7,9435 % (Gruppe A) bzw. 10,3006 % (Gruppe T) wieder rückläufige Tendenz zeigte. Der Wert des 14. Versuchstages ist in der Gruppe A mit 7,32 % gegenüber der Vorperiode noch etwas stärker erhöht als der Wert in der Gruppe T (8,75 %). Bei Betrachtung der einzelnen

TABELLE 32 Harnsäure-Clearance bezogen auf glomeruläres Filtrat [%]

Uhr	NAME	Dauer A/ T	4-5 Zeit		7-8	11-12	12-13	13-14	14	14-15	15	12-16	16-17	15-16	16	15-22	22-800	17-18
			7-700	7-700	7-700	7-800	8-1500	15-2200	22-800	8-1200	12-1600	16-2000	20-800	8-1500	15-2200	22-800	8-800	
1	A.G.	A	2,784	2,857	3,260	3,353	4,139	6,798	7,100	5,525	9,986	8,728	5,851	8,058	6,457	5,288	2,301	7,686
2	H.S.	T	7,794	3,396	9,465	8,961	5,986	13,273	13,707	8,477	10,329	11,225	12,855	14,772	6,650	13,436	6,982	10,181
3	T.S.	T	5,734	2,378	9,856	8,547	9,443	10,726	10,388	6,542	14,436	12,220	9,442	9,993	14,031	18,048	7,535	10,65
4	R.U.	A	2,848	1,555	1,914	3,938	4,246	4,264	8,980	6,761	6,593	6,625	7,305	5,994	8,376	9,418	5,083	3,216
5	L.W.	A	14,184	2,843	10,524	10,449	10,498	14,988	12,375	6,865	16,410	19,368	17,359	12,862	20,160	19,481	8,557	12,763
6	G.G.	T	7,180	2,826	6,869	11,350	10,865	15,598	9,888	7,727	18,684	10,331	25,146	18,644	10,714	11,728	11,266	7,768
7	H.K.	A	9,892	2,554	7,435	7,288	6,764	10,068	6,869	3,582	9,438	12,766	7,365	9,997	7,803	9,024	8,156	5,607
8	GE	T	9,041	3,858	5,365	6,925	7,676	8,237	9,267	4,446	16,822	12,747	11,451	7,424	9,019	9,513	7,924	6,408
ALLOPURINOL			29,708	9,809	23,433	25,028	25,647	36,118	35,324	22,733	42,427	47,487	37,880	36,941	42,796	43,211	2,407	29,712
			7,427	2,452	5,783	6,257	6,412	9,030	8,831	5,683	10,607	11,872	9,470	9,227	10,699	10,803	4,013	7,918
			5,6053	0,6143	3,9387	3,2887	2,982	4,6786	2,5448	1,5713	4,1448	5,6097	5,3057	2,19226	6,3584	6,0714	2,19216	4,0636
			29,149	12,458	31,555	35,783	33,970	47,874	42,67	27,192	60,771	46,573	58,894	50,773	40,414	52,695	33,707	34,997
			7,287	3,115	7,889	8,964	8,493	11,954	10,668	6,798	15,068	11,631	14,724	12,693	10,104	13,774	8,427	8,749
THIOPURINOL			1,631	0,6475	2,1419	1,8278	2,1499	3,1727	1,7026	1,7587	3,606	1,0719	7,0881	4,9817	3,1038	3,6068	1,9319	2,0089
			2,8026	0,3071	1,9694	1,6444	1,491	2,3143	1,2724	0,7637	2,0724	2,8048	2,6529	1,4673	3,1732	3,0387	1,4608	2,0348
			0,8155	0,3237	1,071	0,9439	1,0599	1,5863	0,8573	0,8794	1,803	0,536	3,544	2,4924	1,5519	1,8034	0,9659	1,0044

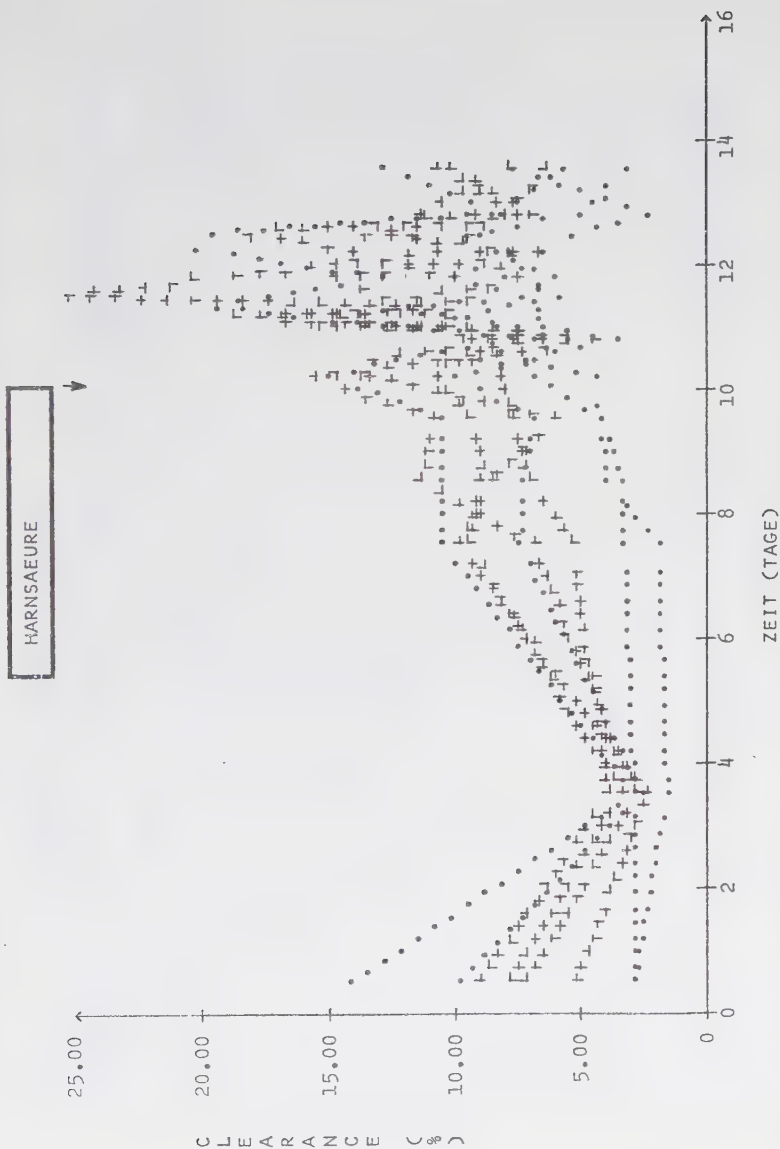
mittlerer Fehler A
mittlerer Fehler T

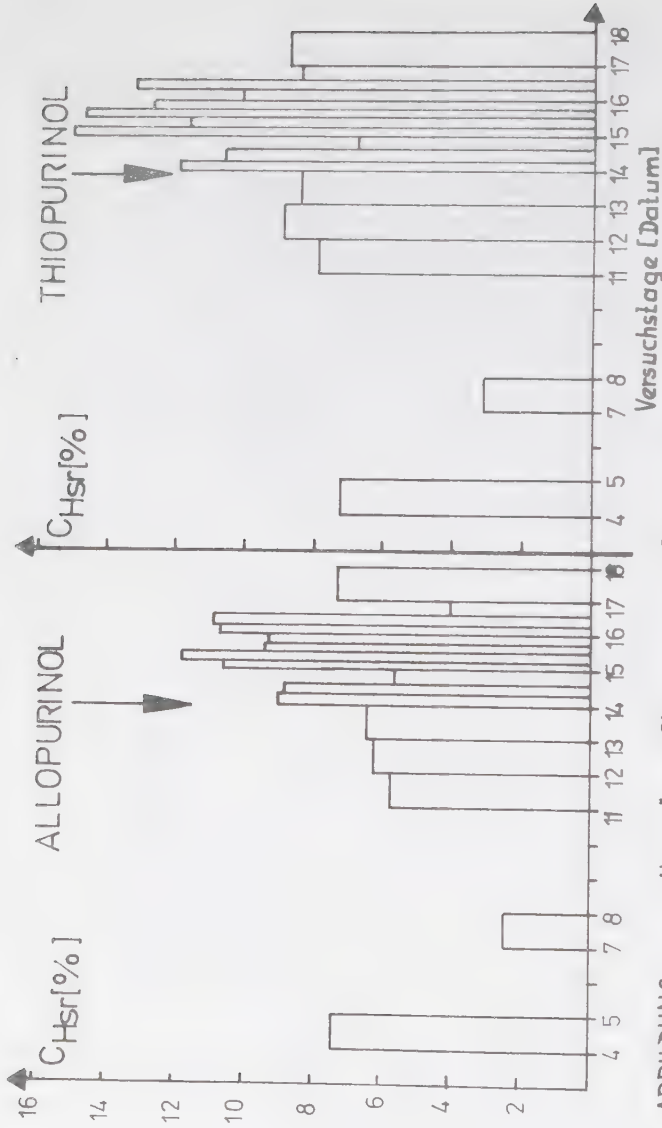
VP. Nr.	NAME	Σ_{VP}	$\bar{x}_{VP}$	σ_{VP}	$s_{\bar{x}_{VP}}$
1	AG	90,171	5,6357	2,352	0,588
2	HS	156,849	9,8031	3,1862	0,7966
3	FS	159,339	9,9587	3,7307	0,9327
4	RU	87,116	5,4447	2,4443	0,6111
5	LW	209,666	13,1041	4,8285	1,2071
6	GG	186,564	11,6603	5,4997	1,3749
7	HK	124,608	7,788	2,5293	0,6323
8	GE	136,123	8,5077	3,2154	0,8039

TABELLE

32 a

Summen (Σ), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (σ) und mittlere Fehler der Harnsäure-Clearance (bezogen auf das glomeruläre Filtrat in %) für die einzelnen Versuchspersonen.





ABILDUNG IXL
Harnsäure - Clearance in Prozent des glomerulären Filtrates
Mittelwerte beider Gruppen

Sammelperioden fallen wieder starke Tagesschwankungen in beiden Gruppen auf, wobei an allen drei Tagen jeweils der niedrigste Wert während der nächtlichen Periode verzeichnet wird. Das Maximum aller Einzelwerte findet sich für die Gruppe A mit 11,87 % in der 2. Periode des 12. Versuchstages, in der Gruppe T mit 15,07 % eine Periode früher, wohingegen das Minimum zeitgleich für beide Gruppen in der Nacht vom 13. zum 14. Versuchstag zu finden ist (4,013 % Gruppe A, 8,427 % Gruppe T). Der durchschnittliche mittlere Fehler über den gesamten Versuchszeitraum lag in der Gruppe A mit $\pm 1,9542$ % wiederum höher als in der Vergleichsgruppe T mit $\pm 1,3251$ %. Unter den Einzelpersonen fand sich der größte mittlere Fehler bei den beiden weiblichen Versuchsteilnehmerinnen.

7. Kreatininausscheidung im Urin

Es wurden die Kreatininkonzentrationen aliquoter Proben aus den einzelnen Sammelperioden in mg / 100 ml gemessen. Sämtliche Einzelmeßwerte sowie deren Summen, Standardabweichungen, Mittelwerte und mittlere Fehler sind in Tabelle 33 festgehalten. Durch Multiplikation mit dem zugehörigen Sammelvolumen ergab sich daraus die Kreatininausscheidung während der 16 Perioden in Gramm / Periode (siehe Tabelle 35). Tabelle 35a zeigt hierzu die entsprechenden Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittleren Fehler für alle 8 Testpersonen ohne Berücksichtigung ihrer Gruppenzugehörigkeit, während Tabelle 35b dieselben Werte für die 8 Einzelpersonen angibt. Durch Addition der Teilmengen an den unterteilten Tagen erhält man die Kreatininausscheidung an 9 Versuchstagen in Gramm / 24 Stunden (siehe Tabelle 34). Hier sind gleichzeitig wieder die oben aufgeführten statistischen Werte getrennt nach Gruppen sowie für die einzelnen Probanden enthalten, während sie für alle 8 Versuchspersonen ohne Unterscheidung der Gruppen in Tabelle 34a zusammengestellt sind. Da die Kreatininausscheidung einer gesunden Normalperson pro 24 Stunden bei gleichbleibender körperlicher Belastung an allen Tagen ziemlich konstant ist, stellt dieser Wert ein brauchbares Kriterium für die Sammelgenauigkeit der Urinvolumina dar. Die Kreatininausscheidung in der Gruppe A betrug gemittelt für alle Versuchspersonen an allen Tagen $1,6327 \pm 0,0658858$ (= mittlerer Fehler) Gramm / 24 Stunden

TABELLE 33 KREATININKONZENTRATIONEN im URIN [mg %]

	TAG	4.-5.11	7.-8.11	11.-12.11	12.-13.11	13.-14.11	14.-15.11	15.11		15.-16.11	16.11		16.-17.11	17.-18.11
Lfd.Nr.	ZEIT	7-7h	7-7h	7-7h	7-7h	7-8h	8-8h	8-12h	12-16h	16-20h	20-8h	8-15h	15-22h	22-8h
1	A.G.	122	164	92	120	128	96	100	162	110	52	108	126	174
2	H.S.	132	90	76	86	108	48	34	34	32	48	28	60	26
3	F.S.	142	50	44	52	66	42	20	42	26	104	30	56	28
4	R.U.	138	254	102	178	206	242	38	172	90	242	50	218	150
5	L.W.	104	84	60	104	104	44	34	98	36	38	60	62	44
6	G.G.	108	256	162	126	112	70	112	108	70	94	60	60	94
7	H.K.	60	102	60	110	102	58	50	88	144	44	40	76	152
8	G.E.	82	174	176	144	98	190	44	104	76	44	50	122	106
ALLOPURINOL	ΣA	424	604	314	512	540	440	222	520	380	376	258	482	514
	$\bar{X} A$	106	151	78.5	128	135	110	55.5	130	95	94	64.5	120.5	128.5
	σA	33.665	76.472	21.748	33.9804	48.1852	90.701	30.4357	43.1123	45.2106	98.8332	30.1215	70.5668	56.9064
	$S \bar{X} A$	16.8325	38.371	10.8743	16.9902	24.3976	45.3505	15.2179	21.5561	22.6053	49.4466	15.0638	35.2834	28.4532
	ΣT	464	570	458	408	384	350	210	288	204	290	168	298	254
THIOPURINOL	$\bar{X} T$	116	142.5	114.5	102	96	87.5	52.5	72	51	72.5	42	74.5	63.5
	σT	26.7831	94.6279	64.5765	41.7149	20.8487	69.384	40.8697	39.4793	25.6385	30.9439	15.5718	31.7228	42.4382
	ΣT	43.3915	45.8139	32.1632	20.6074	10.4043	34.6277	20.4349	19.7146	12.8193	15.4569	7.7889	15.8674	21.2191
	$S \bar{X} T$													

16.17.11 17.18.11
22.8h 8-8h
174 70
74 22
60 38
122 68
96 78
108 74
124 69
124 92
285
128.5 71.25
4.5735
2128.67
366 226
91.5 56.5
29.5971 37.4403
14.7958 16.0702

Lfd. Nr.	Versuchsp.	4-5	7-8	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	16-17	17-18	Versuchstag	$\bar{S}_{vp,n}$	$S\bar{x}_{vp,n}$
1	A. G.	1,573	1,476	1,564	1,896	2,040	2,139	1,703	1,732	1,092	$\bar{x}_1$ 1,691 s_1	0,3165	0,1055
2	H. S.	1,584	1,503	1,451	1,530	1,824	1,542	1,248	1,172	0,743	$\bar{x}_2$ 1,396 s_2	0,3088	0,1029
3	F. S.	1,391	1,140	1,210	1,258	1,416	1,734	1,136	1,141	1,246	$\bar{x}_3$ 1,300 s_3	0,1931	0,0644
4	R. U.	2,125	1,752	1,672	1,886	2,088	2,106	1,856	1,565	1,360	$\bar{x}_4$ 1,823 s_4	0,2635	0,0878
5	L. W.	1,123	0,991	0,972	1,164	1,416	1,198	1,158	1,123	1,341	$\bar{x}_5$ 1,160 s_5	0,1441	0,048
6	G. G.	0,972	1,203	1,377	0,970	1,032	1,220	0,996	1,373	1,250	$\bar{x}_6$ 1,155 s_6	0,1660	0,0553
7	H. K.	1,512	1,866	1,512	1,870	2,088	2,449	1,834	1,673	1,862	$\bar{x}_7$ 1,852 s_7	0,2908	0,0969
8	G. E.	1,918	1,948	1,883	1,828	2,136	2,288	1,843	1,533	1,113	$\bar{x}_8$ 1,832 s_8	0,3410	0,1137
$\bar{x}_{1-8}$		1,525	1,485	1,455	1,550	1,755	1,831	1,470	1,414	1,255			
ALLOPURINOL													
Σ A		6,333	6,085	5,72	6,816	7,1632	7,892	6,551	6,1093	5,655			
$\bar{X}$ A		1,5833	1,5212	1,43	1,7040	1,908	1,973	1,6377	1,5233	1,4138			
σ A		0,4125	0,3896	0,3125	0,3602	0,3288	0,5393	0,3269	0,2156	0,3228			
$S\bar{X}$ A		0,2063	0,1948	0,1563	0,1801	0,1644	0,2696	0,1634	0,1378	0,1614			
Σ T		5,865	5,794	5,921	5,586	6,408	6,754	5,223	5,219	4,382			
$\bar{X}$ T		1,4662	1,4485	1,4803	1,3965	1,602	1,6885	1,3058	1,3048	1,0955			
σ T		0,3949	0,3687	0,2868	0,3675	0,4809	0,4517	0,3727	0,1837	0,2456			
$S\bar{X}$ T		0,1975	0,1844	0,1434	0,1837	0,2405	0,2259	0,1864	0,0918	0,1228			

TAG Datum	Σ vp1-8	$\bar{x}$ vp1-8	σ vp1-8	$s_{\bar{x}}$ vp1-8
4.—5.	12,198	1,5247	0,3791	0,1340
7.—8.	11,879	1,4849	0,3533	0,1249
11.—12.	11,641	1,4551	0,279	0,0986
12.—13.	12,402	1,5503	0,3748	0,1325
13.—14.	14,04	1,755	0,415	0,1467
14.—15.	14,646	1,8308	0,4850	0,1715
15.—16.	11,7740	1,4718	0,3699	0,1308
16.—17.	11,312	1,414	0,2463	0,0871
17.—18.	10,037	1,2546	0,3154	0,1115

TABELLE Summen (Σ), Mittelwerte ($\bar{x}$)
34 a Standardabweichungen (σ)
und mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) zur
Tabelle „Kreatininausschei-
dung an 9 Versuchstagen in
g / 24 h“ für alle 8 Versuchs-
personen (VP 1-8)

TABELLE 35

KREATININAUSSCHIEDUNG [g] WÄHREND DER SAMMELPERIODEN

- 131 -

TAG Zeit	4-5.	7-8.	11-12.	12-13.	13-14.	14.	14-15.	15.	15-16.	16.	16-17.	17-18.
	7-7"	7-7"	7-7"	7-7"	7-8"	8-15"	15-22"	22-8"	8-15"	15-22"	22-8"	8-8"
Gr. Nr. Name												
1 A.G.	1,573	1,476	1,564	1,896	2,124	0,633	0,680	0,826	0,486	0,436	0,591	1,092
2 H.S.	1,584	1,503	1,451	1,530	1,911	0,336	0,476	0,700	0,201	0,286	0,413	0,743
3 F.S.	1,394	1,140	1,210	1,258	1,465	0,537	0,668	0,529	0,294	0,319	0,378	1,276
4 R.U.	2,125	1,752	1,672	1,886	2,183	0,556	0,501	1,049	0,260	0,405	0,441	1,360
5 L.W.	1,123	0,991	0,972	1,164	1,487	0,338	0,282	0,578	0,240	0,378	0,294	1,341
6 G.G.	0,972	1,203	1,377	0,970	1,025	0,357	0,280	0,583	0,162	0,319	0,428	1,250
7 H.K.	1,512	1,866	1,512	1,870	2,182	0,620	0,650	1,179	0,376	0,577	0,551	1,862
8 G.E.	1,918	1,948	1,883	1,828	2,234	0,874	0,624	0,790	0,370	0,424	0,576	1,113
ALLOPURINOL	ΣA	6,333	6,085	5,720	6,816	7,976	2,147	2,113	3,632	0,985	1,299	5,655
	$\bar{x} A$	1,5833	1,5212	1,430	1,704	1,994	0,5367	0,5283	0,908	0,2463	0,3247	1,4138
	σA	0,4125	0,3896	0,3125	0,3602	0,3391	0,1367	0,1819	0,2639	0,1017	0,0667	0,3228
	$s\bar{x} A$	0,2063	0,1948	0,1563	0,1801	0,1696	0,0684	0,0909	0,132	0,0509	0,0333	0,1614
	ΣT	5,865	5,794	5,921	5,586	6,685	2,104	2,048	2,602	0,683	1,118	4,382
THIOPURINOL	$\bar{x} T$	1,4662	1,4485	1,4803	1,3965	1,6713	0,526	0,512	0,6505	0,1708	0,2795	1,0955
	σT	0,3949	0,3687	0,2868	0,3675	0,5074	0,2489	0,1751	0,1172	0,0549	0,0762	0,2156
	$s\bar{x} T$	0,1975	0,1844	0,1434	0,1837	0,2537	0,1245	0,0876	0,0586	0,0381	0,0381	0,1028
									0,03	0,037	0,0402	

TAG Lfd Nr	ZEIT	Σ 1-8	$\bar{x}$ 1-8	σ 1-8	$s_{\bar{x}}$ 1-8
1	7-7	12,198	1,5247	0,3791	0,1340
4	7-7	11,879	1,4849	0,3533	0,1249
8	7-7	11,641	1,4551	0,2790	0,0986
9	7-7	12,402	1,5503	0,3748	0,1325
10	7-8	14,661	1,8326	0,4352	0,1539
11	8-15	4,251	0,5314	0,186	0,0658
	15-22	4,161	0,5201	0,1655	0,0585
	22-8	6,234	0,7792	0,2338	0,0827
12	8-12	1,668	0,2085	0,0872	0,0308
	12-16	2,417	0,3021	0,0706	0,0249
	16-20	2,389	0,2986	0,1065	0,0376
	20-8	5,30	0,6625	0,2068	0,0731
13	8-15	3,1440	0,3930	0,0921	0,0326
	15-22	3,672	0,459	0,1047	0,037
	22-8	4,496	0,562	0,1099	0,0388
14	8-8	10,037	1,2546	0,3154	0,1115

TABELLE 35 a Summen (Σ), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (σ) und mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) der Kreatininausscheidungen in g während der Sammelperioden für alle 8 Versuchspersonen.

VP. Nr.	NAME	Σ_{vp_n}	$\bar{x}_{vp_n}$	σ_{vp_n}	$s_{\bar{x}_{vp_n}}$
1	AG	15,299	0,9562	0,5826	0,1457
2	HS	12,654	0,7909	0,5867	0,1467
3	FS	11,7510	0,7344	0,4689	0,1172
4	RU	16,505	1,0316	0,697	0,1743
5	LW	10,557	0,6598	0,4478	0,1119
6	G. G.	10,436	0,6523	0,4234	0,1058
7	HK	16,760	1,0475	0,6535	0,1634
8	GE	16,588	1,0367	0,6864	0,1716

TABELLE

35 b

Summen(Σ), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen(σ) und mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) der Kreatininausscheidungen während der Sammelperioden in Gramm für die einzelnen Versuchspersonen.

bei einer Standardabweichung von $\pm 0,1976575 \text{ g} / 24 \text{ h}$. Legt man einen Bereich von $\bar{x} \pm 1 \text{ sigma}$ zugrunde (entspricht dem Bereich von $1,4350425$ bis $1,8303575 \text{ g} / 24 \text{ h}$), so zeigt sich, daß die Mittelwerte der Gruppe für den 10. und 11. Versuchstag mit $1,908$ bzw. $1,973 \text{ g} / 24 \text{ h}$ über dieser Grenze liegen, während die Ausscheidung am 14. Tag mit $1,4138$ den Bereich gerade eben unterschreitet. Dagegen sind sämtliche Mittelwerte der Gruppe an allen 9 Tagen im ± 2 -Sigabereich ($= 1,237385$ bis $2,028015$) anzutreffen. Der durchschnittliche mittlere Fehler in der Gruppe A beträgt im Mittel über die 9 Tage $\pm 0,1815666 \text{ g} / 24 \text{ h}$ und liegt damit etwas über dem der Gruppe T mit $\pm 0,1751555 \text{ g} / 24 \text{ h}$. Das Maximum des mittleren Fehlers findet sich in der Gruppe A mit $\pm 0,2696 \text{ g} / 24 \text{ h}$ am 11. Versuchstag etwas später als in der Gruppe T mit $0,2405$ am 10. Versuchstag, während das Minimum zeitgleich mit $\pm 0,1378 \text{ g} / 24 \text{ h}$ in der Gruppe A bzw. mit $0,0918 \text{ g} / 24 \text{ h}$ in der Gruppe T am 13. Versuchstag erreicht wird. Die Kreatininausscheidung in der Gruppe T beträgt im Mittel für alle Probanden über alle Tage $1,4209 \pm 0,058 \text{ 209 g} / 24 \text{ h}$. Bei einer Standardabweichung von $\pm 0,174627 \text{ g} / 24 \text{ h}$ liegen wiederum die Mittelwerte der Gruppe am 10. und 11. Tag mit $1,602$ bzw. $1,6885 \text{ g} / 24 \text{ h}$ über dem ± 1 - Sigabereich (von $1,595527$ bis $1,246273 \text{ g} / 24 \text{ h}$), während wiederum am 14. Tag mit $1,0955 \text{ g} / 24 \text{ h}$ diese Grenze unterschritten wird. Sämtliche Werte werden jedoch auch in dieser Gruppe durch den 2 Sigabereich (von $1,071646$ bis $1,770154 \text{ g} / 24 \text{ h}$) erfaßt. Der durchschnittliche mittlere Fehler der 8 Einzelpersonen lag über die 9 Tage bei $\pm 0,1830875 \text{ g} / 24 \text{ h}$ bei einem Maximum von $\pm 0,1137 \text{ g} / 24 \text{ h}$ bei VP 8 und einem Minimum von $\pm 0,048 \text{ g} / 24 \text{ h}$ bei VP 5. Berechnet man den durchschnittlichen mittleren Fehler der Kreatininausscheidung pro Tag an 9 Versuchstagen für alle 8 Personen ohne Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit, so findet man einen Durchschnittswert von $\pm 0,1264 \text{ g} / 24 \text{ h}$ bei einem Maximum von $\pm 0,1715 \text{ g} / 24 \text{ h}$ am 11. Versuchstag und einem Minimum von $\pm 0,0871 \text{ g} / 24 \text{ h}$ am 13. Tag (vgl. Tabelle 34a). Die einzelnen Schwankungen der Kreatininausscheidungen an den unterteilten Tagen sind mit Standardabweichung und mittlerem Fehler getrennt nach Gruppen in Tabelle 35 sowie ohne Berücksichtigung der Gruppen in Tabelle 35a aufgeführt. Teilt man die Mittelwerte für die Kreatinin-

ausscheidung während der Sammelperioden (in Gramm / Periode) für die Gruppe A jeweils durch die zugehörige Stundenzahl und multipliziert diesen Wert mit dem Faktor 1000, so ergibt sich die mittlere Ausscheidung der Gruppe in der Dimension mg / 1 Stunde. In der Reihenfolge der 16 Perioden ergeben sich somit folgende Werte (alle in mg / 1 h, VT = Versuchstag):

VT 1: 65,97, VT 4: 63,38, VT 8: 59,58, VT 9: 71,00, VT 10: 79,76,
VT 11/₁: 76,67, VT 11/₂: 75,47, VT 11/₃: 90,80, VT 12/₁: 61,57,
VT 12/₂: 81,17, VT 12/₃: 85,12, VT 12/₄: 60,52, VT 13/₁: 64,27, VT
13/₂: 67,03, VT 13/₃: 60,50, VT 14: 58,91.

Analog ergeben sich dieselben Werte für die Gruppe T wie folgt:

VT 1: 61,09, VT 4: 60,35, VT 8: 61,68, VT 9: 58,19, VT 10: 66,85,
VT 11/₁: 75,14, VT 11/₂: 73,14, VT 11/₃: 65,05, VT 12/₁: 42,7, VT 12/₂:
69,87, VT 12/₃: 64,20, VT 12/₄: 49,90, VT 13/₁: 48,14, VT 13/₂: 64,10,
VT 13/₃: 51,90, VT 14: 45,64 mg Kreatinin pro 1 Stunde.

Aus diesen Zahlen wird deutlich, daß auch für die Kreatininausscheidung deutliche Schwankungen zwischen den einzelnen Perioden der unterteilten Tage zu beobachten waren.

8. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mittels endogener Kreatinin-Clearance

Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mittels der endogenen Kreatinin-Clearance schien nach den Angaben von BUCHBORN (1967 (11)) geeignet, da die Testpersonen keine schwerwiegenden Einschränkungen der glomerulären Nierenfunktion erkennen ließen, so daß keine wesentliche Abweichung gegenüber der Inulin-Clearance zu erwarten war. Zudem konnten durch die hohen Harnzeitvolumina die Sammelfehler gering gehalten werden. Die Berechnung erfolgte aus dem Quotienten Urinkonzentration durch Plasmakonzentration mal dem standardisierten Harnzeitvolumen in ml pro Minute. Alle Einzelwerte dieser Berechnung sowie - für die beiden Gruppen getrennt - deren Summen, Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlere Fehler bezogen auf die 16 Sammelperioden sind aus Tabelle 36 zu ersehen. Die entsprechenden Werte für die 8 Einzelpersonen zeigt Tabelle 36a. Eine Synopsis all dieser

TABELLE 36

KREATININ - CLEARANCE [ml / min]

Lfd Nr	NAME	Datum $\frac{A}{T}$	14 - 15																16				17-18			
			4-5	7-8	11-12	12-13	13-14	14	15-22	8-15	15-22	14-15	15	12-16	16-20	20-30	15-16	16	8-15	15-22	22-30	16-17	17-18	8-15	15-22	22-30
1	A G	A	106,546	191,041	119,255	128,400	103,573	105,907	115,333	130,282	151,441	152,178	187,724	70,441	114,03	154,125	12,90	83,12								
2	H S	T	128,040	179,262	105,64	111,37	140,513	89,128	115,042	143,92	111,714	150,012	50,288	77,148	114,644	91,812	60,108									
3	F S	T	106,657	253,70	92,791	86,84	84,422	124,16	185,976	103,722	58,270	94,291	135,766	80,702	75,544	89,54	97,913									
4	R u	A	110,30	335,335	119,926	117,424	103,686	94,38	92,927	157,515	99,80	136,284	50,970	119,62	86,842	34,72	108,002	85,035								
5	L W	A	150,373	385,60	111,887	111,298	116,688	111,656	105,359	173,108	94,564	158,575	147,025	112,057	117,872	82,588	93,069	115,352								
6	G G	T	78,435	189,19	110,971	62,622	57,947	92,976	88,480	12,821	65,333	129,066	88,394	78,955	76,008	94,752	104,40	86,810								
7	H K	A	103,00	279,131	103,00	114,62	116,743	124,27	160,764	216,92	118,418	144,734	153,688	112,808	127,68	121,922	84,45	119,335								
8	G E	T	116,165	194,524	114,752	111,456	124,508	173,895	152,719	143,662	98,084	146,677	135,35	110,613	93,28	126,736	82,101	71,372								
ALLOPURINOL			500,219	1194,677	474,068	471,742	440,169	436,173	494,473	677,85	464,193	594,721	580,587	444,876	443,374	453,655	444,521	402,937								
			125,0517	297,992	118,577	117,9355	110,1125	109,043	123,6057	161,4563	116,0483	147,9303	145,1467	103,719	111,5335	113,4738	103,6302	100,7343								
			23,8217	83,1475	15,744	74,121	75,554	12,4438	30,501	36,2554	25,7016	9,6053	39,1128	22,4638	17,4752	31,9061	19,2634									
THIOPURINOL			459,297	876,689	444,153	372,188	407,388	477,159	552,707	578,915	333,461	521,986	409,198	347,448	324,103	425,672	360,009	316,103								
			114,843	204,1122	106,0380	93,072	104,847	119,1897	138,0548	179,7312	83,3652	130,4965	102,3745	86,862	81,0758	106,418	90,0023	79,0507								
			29,1421	33,6186	9,5899	23,3726	37,5944	39,104	41,3918	19,1983	25,6816	24,5848	41,1407	15,8992	8,3361	17,3345	10,6865	16,6711								
mittlerer Fehler			11,9408	41,4487	7,872	3,706	3,7777	6,2069	15,2505	18,7277	12,8508	4,8026	19,5564	11,2326	8,7376	15,953	9,756	9,6317								
mittlerer Fehler T			14,571	16,8098	4,795	11,6863	18,7957	19,552	20,6959	9,5991	12,8408	12,2909	20,5704	7,9496	4,1681	8,6672	5,3432	8,3356								

VP.Nr.	NAME	$\sum_{vp_n}$	$\bar{x}_{vp_n}$	σ_{vp_n}	$s_{\bar{x}}_{vp_n}$
1	AG	2062,048	128,878	33,1477	8,2869
2	HS	1758,002	109,8751	34,5616	8,6404
3	FS	1749,86	109,3662	48,3052	12,0763
4	RU	2005,096	125,3185	60,3201	15,08
5	LW	2187,096	136,6935	70,8734	17,7184
6	GG	1532,559	95,7849	32,4764	8,1191
7	HK	2201,441	137,5901	48,4359	12,109
8	GE	2025,865	126,6166	32,9343	8,2336

TABELLE

36 a

Summen (Σ), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (σ) und mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) der Kreatinin-Clearance in ml/min während der Sammelperioden für die einzelnen Versuchspersonen.

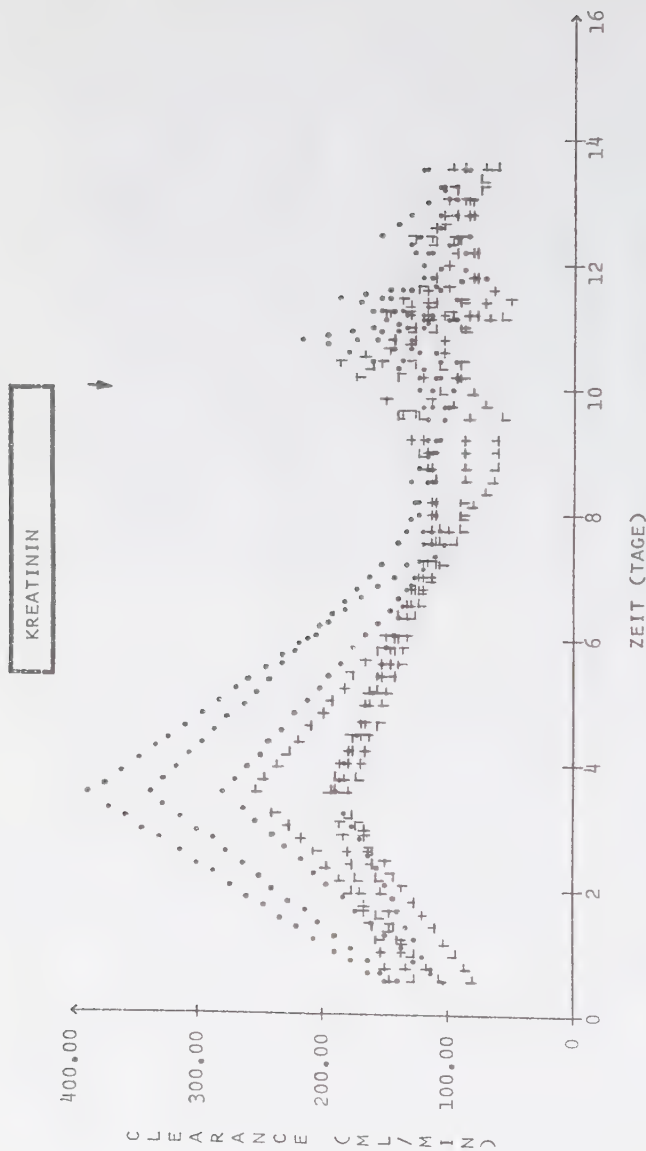


Abb. Kreatinin-Clearance (ml/min) der Versuchspersonen nach Gabe von ALLOPURINOL bzw. THIOPURINOL in Abhängigkeit von der Zeit (d)

•: ALLOPURINOL (N = 4)
+: THIOPURINOL (N = 4)

X L

Werte ist in Abbildung XL erstellt. Von einem annähernd gleichen Ausgangsniveau mit $125,0547 \pm 11,9108$ ml / min in der Gruppe A bzw. $114,8243 \pm 14,571$ ml / min in der Gruppe T unter Normalbedingungen kam es vorübergehend unter Standarddiät und 4 Gramm RNS pro Tag in beiden Gruppen zu einem deutlichen Anstieg der Kreatinin-Clearance am 4. Versuchstag, der jedoch in der Gruppe A mit 297,9 ml / min im Mittel signifikant höher lag als in der Vergleichsgruppe T mit 204,2 ml / min. Dies entspricht einer prozentualen Steigerung um 138,23 % in der Gruppe A bzw. von 77,81 % in der Gruppe T gegenüber dem Ausgangswert. Am 8., 9. und 10. Versuchstag waren die Schwankungen nur mehr sehr gering. Damit war in etwa ein Steady-State erreicht, das in beiden Gruppen nun wieder geringfügig unter dem Ausgangsniveau lag. Die Mittelwerte für den 11., 12. und 13. Versuchstag betrugen (unter Berücksichtigung der Sammeldauer) in der Gruppe A 138,4627, 120,0470 und 108,8064 ml / min, in der Gruppe T 129,1126, 96,1287 und 92,1721 ml / min. Dies entspricht gegenüber dem 10. Tag (vor der Substanzgabe) einem stärkeren Anstieg in der Gruppe Allopurinol, der zudem auch am 12. Tag noch in geringem Umfang vorhanden war und erst am 13. Tag wieder den Vorwert erreichte, während in der Gruppe Thiopurinol die Steigerung nur am 11. Versuchstag nachzuweisen war. Die Clearance des 14. Versuchstages lag mit 100,73 (A) bzw. 79,05 (T) ml / min unter allen anderen Vorwerten.

Betrachtet man die Einzelwerte an den unterteilten Tagen, so sind auch für die Kreatinin-Clearance wiederum deutliche Tagesschwankungen zu beobachten, die in der Gruppe A am 11. Tag mit 55,4 % Abweichung bzw. in der Gruppe T am 12. Tag mit 56,5 % Abweichung innerhalb eines Tages ein Maximum besaßen. Der durchschnittliche mittlere Fehler der einzelnen Versuchspersonen (vgl. Tabelle 36a) betrug $\pm 11,2829$ ml / min mit einem Maximum bei VP 5 ($\pm 17,7184$ ml / min) und einem Minimum bei VP 6 (8,1191 ml / min).

9. Orotsäureausscheidung im Urin

Die Orotsäureausscheidung im Urin wurde bei 2 Versuchspersonen der Gruppe Allopurinol (VP 1 und VP 5) sowie bei 3 Personen der Gruppe Thiopurinol (VP 2, VP 6 und VP 8) gemessen. Die unmittelbaren Meßwerte, die Konzentrationen in mg / 100 ml zeigt Tabelle 37. Durch

Multiplikation mit dem zugehörigen Urinvolumen erhält man daraus die Orotsäureausscheidung während der 16 Sammelperioden in mg / Periode (vgl. Tabelle 38). Addiert man die Teilmengen der unterteilten Tage, so resultiert daraus die Orotsäureausscheidung an 9 Versuchstagen in mg / 24 Stunden (Tabelle 39), die in den Abbildungen XLI bis XLV für die 5 Einzelpersonen graphisch dargestellt ist. Um Vergleiche zwischen den Sammelperioden verschiedener Dauer anstellen zu können, wurde die Orotsäureausscheidung während der einzelnen Perioden durch die jeweilige Stundenzahl dividiert. Nach Multiplikation mit dem Faktor 1000 für die Umrechnung der Dimension erhält man die Ausscheidung während der Sammelperioden in der Einheit Mikrogramm / pro 1 Stunde, die in Tabelle 40 für die Gruppe Allopurinol und in Tabelle 41 für die Gruppe Thiopurinol dargelegt ist. Abbildung XLVI zeigt diese Werte in einer Übersicht für alle 5 Personen, während die Abbildungen XLVII bis LI das Einzelverhalten bei den 5 untersuchten Probanden wiedergeben. Der Ausgangswert der Orotsäureausscheidung lag in der Gruppe A mit $115,4 \pm 17,3$ Mikrogramm / 1 Stunde niedriger als in der Gruppe T ($155,03 \pm 38,06$ Mikrogramm / 1 h). Im Mittel über die 5 Meßtage bis zum 10. Versuchstag lag die Ausscheidung der Gruppe A bei $123,51 \pm 3,8649$ (= mittlerer Fehler) Mikrogramm / Stunde bei einer Standardabweichung von 8,6422 Mikrogramm / h und zeigte damit ein ziemlich gleichmäßiges Niveau. Dagegen war im Vergleichswert der Gruppe T mit $177,008 \pm 11,2158$ Mikrogramm / h bei einer Standardabweichung von 25,0793 Mikrogramm / h eine leicht steigende Tendenz während dieses Zeitraumes zu beobachten. Am 11. Versuchstag kam es im Mittel über die 3 Sammelperioden zu einer Steigerung der Orotsäureausscheidung nach der Gabe der Synthesehemmer auf 443,7 Mikrogramm / h in der Gruppe A (entsprechend einer Steigerung um 259,24 % des mittleren Vorwertes) bzw. auf 300,1 Mikrogramm / h in der Gruppe T (entsprechend einer Steigerung um 69,54 % des mittleren Vorwertes). Die gemittelten Ausscheidungen des 12. und 13. Versuchstages zeigten mit 310,4 bzw. 178,7 Mikrogramm / h in der Gruppe A und 234,03 bzw. 222,03 Mikrogramm / h in der Gruppe T bereits wieder fallende Tendenz. Die mittlere Ausscheidung des 14. Versuchstages lag in der Gruppe A mit 163,8 Mikrogramm / Stunde noch über den Werten vor der Medikation, während sie in der Gruppe T

OROTSÄUREKONZENTRATION [mg/100 ml]						
TAG lfd. Nr.	ZEIT	ALLOPURINOL		THIOPURINOL		
		VP1AG	VP5LW	VP2HS	VP6GG	VP8GE
1	7-7	0,2470	0,2180	0,2786	0,2626	0,2332
4	7-7	0,4530	0,2060	0,2180	0,7474	0,4840
8	7-7	0,1340	0,2040	0,2544	0,5392	0,4432
9	7-7	0,1572	0,3272	0,2544	0,7140	0,3899
10	7-8	0,1684	0,2362	0,1938	0,3150	0,2129
11	8-15	0,5542	0,6766	0,3494	0,4646	0,7304
"	15-22	0,5946	0,3594	0,1494	0,4606	0,2065
"	22-8	0,7040	0,3140	0,1232	0,4160	0,2970
12	8-12	0,6546	0,2868	0,1746	0,3858	0,4672
"	12-16	0,2882	0,2584	0,2140	0,3040	0,2353
"	16-20	0,5580	0,2322	0,1696	0,3392	0,1882
"	20-8	0,7790	0,2000	0,2606	0,2020	0,3104
13	8-15	0,9138	0,2020	0,1858	0,2786	0,4799
"	15-22	0,3670	0,1454	0,2100	0,3978	0,2945
"	22-8	0,4044	0,1252	0,2524	0,4120	0,3784
14	8-8	0,2996	0,1848	0,1434	0,2626	0,4455

TABELLE 37 Orotsäurekonzentrationen in mg/100 ml während der Urin-Sammelperioden.

H ¹⁸ O-ROTS/SAMMELPERIODE [mg/Periode]						
TAG Lfd Nr.	ZEIT	Allopurinol		Thiopurinol		
		VP1AG	VP5LW	VP2HS	VP6GG	VP8GE
1	7-7	3,1863	2,3544	3,3432	2,3634	5,4569
4	7-7	4,077	2,4308	3,6406	3,5127	5,4208
8	7-7	2,227	3,3048	4,8590	4,5832	4,7422
9	7-7	2,4837	3,6646	4,5265	5,4747	4,9517
10	7-8	2,7954	3,3776	3,4302	3,0240	4,8550
11	8-15	3,6577	5,2098	2,4458	2,3694	3,3586
"	15-22	4,0228	2,9830	2,0946	1,1545	2,9323
"	22-8	3,5904	1,8349	2,5379	2,2464	2,2570
12	8-12	2,0854	0,8604	1,1668	0,6558	1,2336
"	12-16	2,075	1,5504	1,4552	0,7525	1,9292
"	16-20	2,514	0,9288	1,2244	0,9158	1,3924
"	20-8	3,0384	1,8800	2,1890	1,6160	2,3256
13	8-15	2,3758	1,7372	2,0438	0,9472	1,9194
"	15-22	1,2478	0,9744	1,9740	1,3525	2,1203
"	22-8	1,6580	0,5884	1,6153	2,3896	1,6270
14	8-8	4,6737	3,1269	4,8469	4,4379	5,3904

TABELLE 38 Orotsäureausscheidung während der 16
 Urin-Sammelperioden in mg/Periode
 bei 5 Versuchspersonen.

HOrats/Versuchstag (mg / 24 h)						
TAG LfdNr.	ZEIT	Allopurinol		Thiopurinol		
		VP1AG	VP5LW	VP2HS	VP6GG	VP8GE
1	7 - 7	3,1863	2,3544	3,3432	2,3634	5,4569
4	7 - 7	4,077	2,4308	3,6406	3,5127	5,4208
8	7 - 7	2,227	3,3048	4,8590	4,5832	4,7422
9	7 - 7	2,4837	3,6646	4,5265	5,4747	4,9547
10	7 - 8	2,6832	3,2424	3,2929	2,9046	4,6608
11	8 - 8	11,2709	10,0277	7,0753	5,7673	8,5479
12	8 - 8	9,6822	5,2196	6,0324	3,9404	6,8808
13	8 - 8	5,2846	3,2997	5,6334	4,6893	5,6667
14	8 - 8	4,6737	3,1269	4,8469	4,4379	5,3904

TABELLE 39 Orotsäureausscheidung von 5 Versuchspersonen an 9 Versuchstagen in mg / 24 h. An Tag Nr. 10 erfolgte die Umrechnung auf die Menge pro 24 h (Periode 25 h), an den Tagen 11, 12, und 13 ist jeweils die Summe der Teilmengen aus den 3 bzw 4 Sammelperioden aufgeführt.

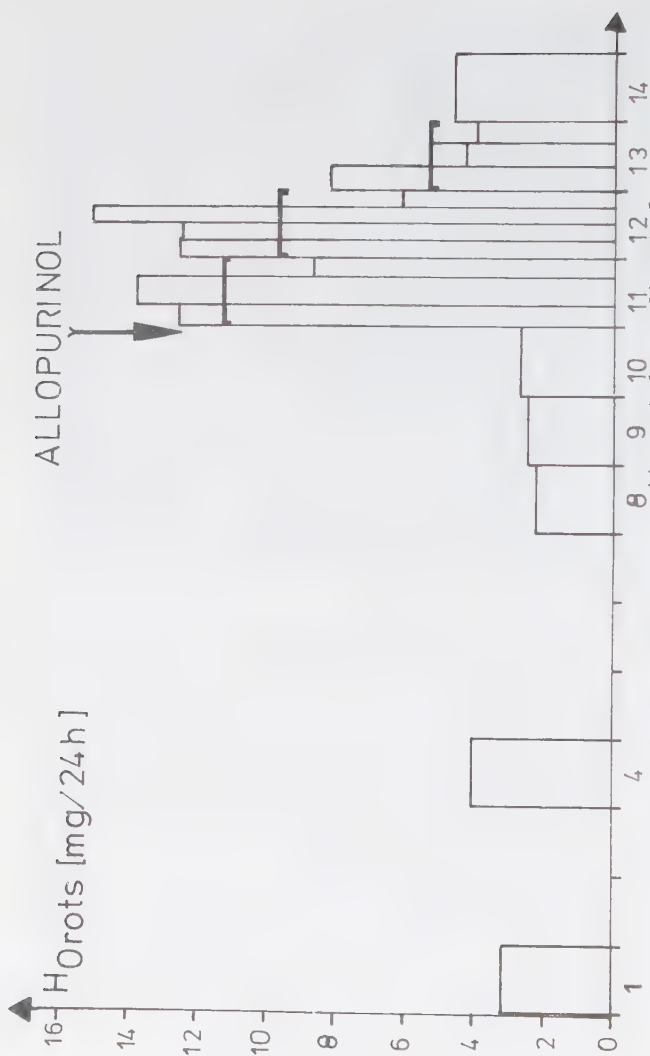
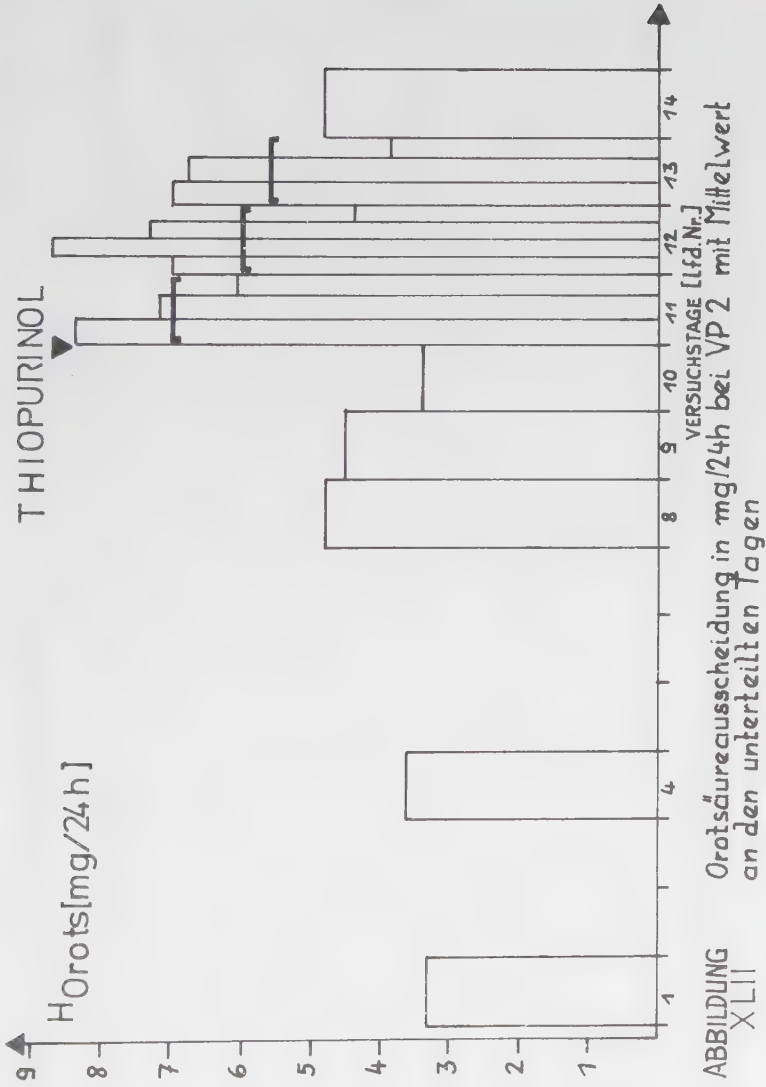
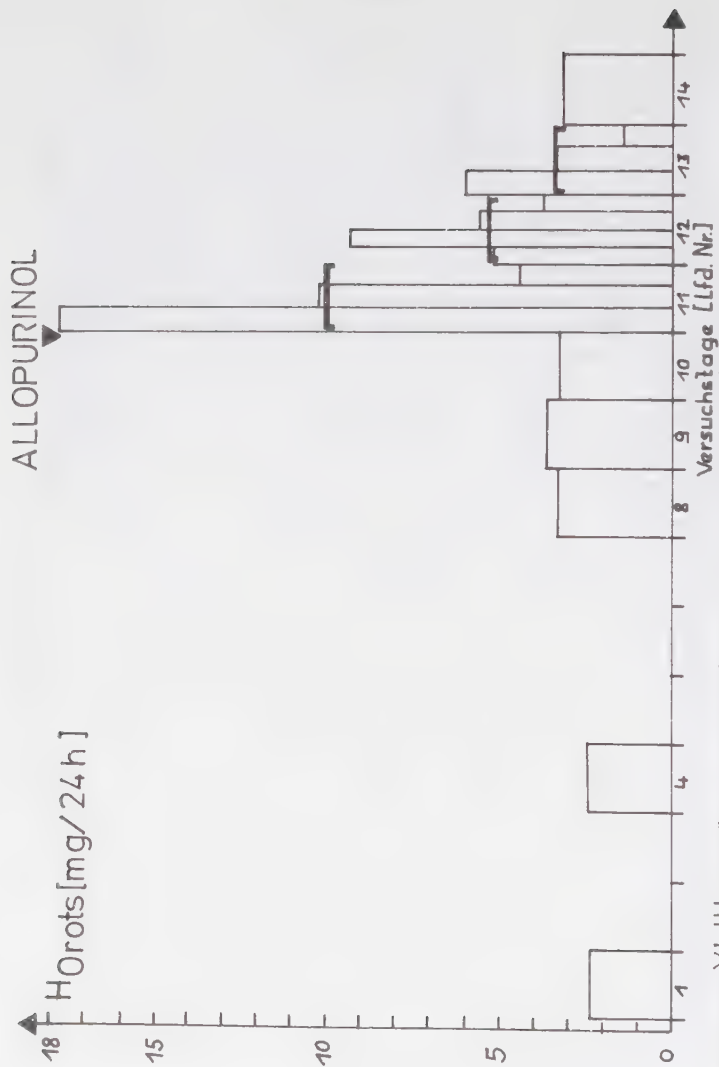
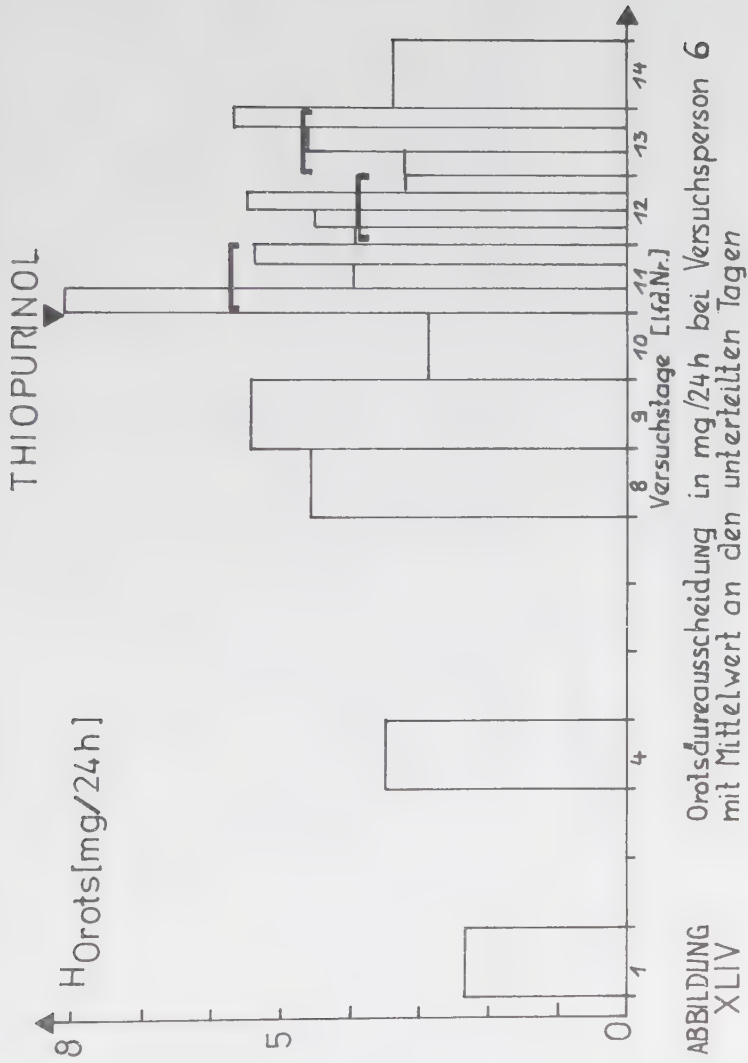


ABBILDUNG XLI: Harnsäureausscheidung in mg/24-Stunden bei Versuchsperson 1 mit Mittelwert an den unterteilten Tagen.





ABILDUNG XLIII: Orotsäureausscheidung in mg/24 h bei VP Nr 5



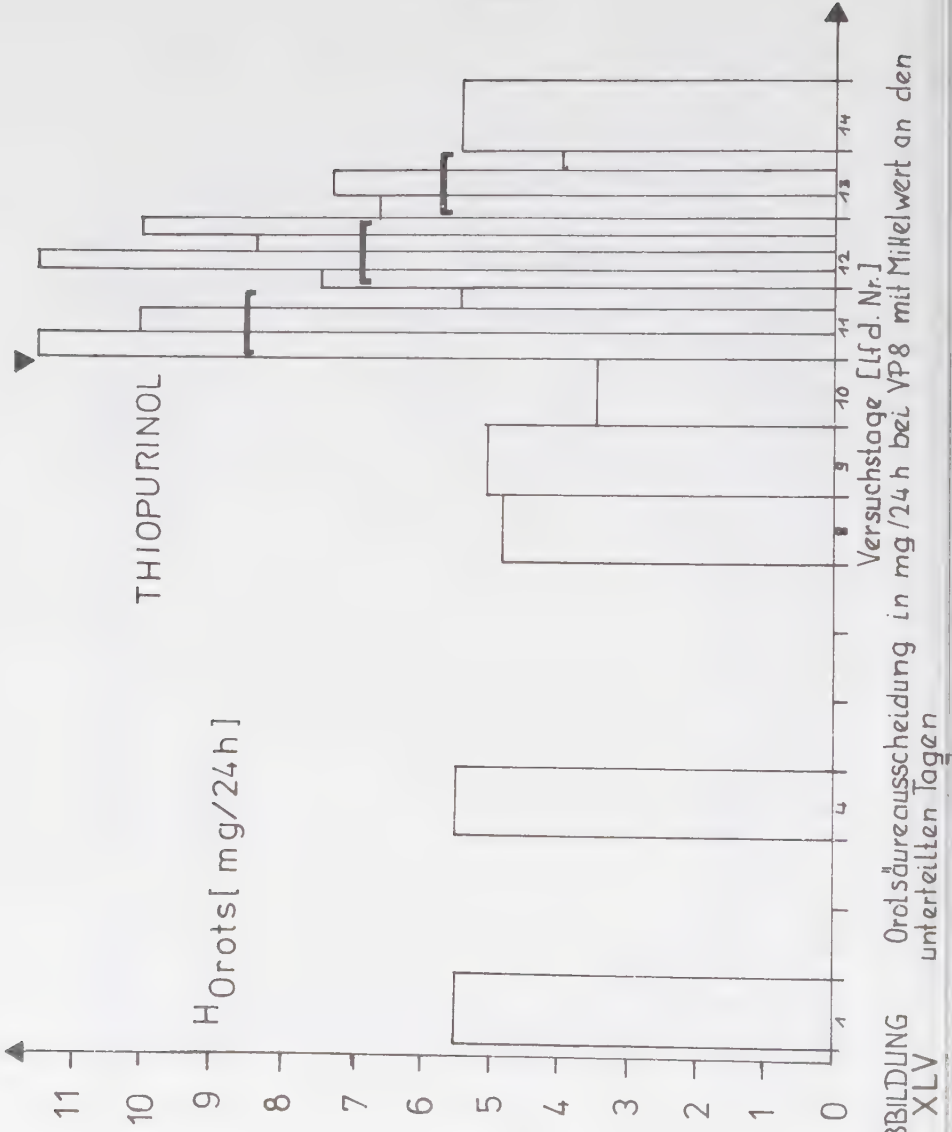


ABBILDUNG
XLV

GRUPPE ALLOPURINOL																
Lfd. Nr.	Zeit	4.-5. 7-7 ⁰⁰	7.-8. 7-7 ⁰⁰	11.-12 7-7 ⁰⁰	12-13 7-7 ⁰⁰	13.-14 7-8 ⁰⁰	14 8-15 ⁰⁰	14-15 22-8 ⁰⁰	15 8-12 ⁰⁰	15-16 20-8 ⁰⁰	16 8-15 ⁰⁰	16-17 22-8 ⁰⁰	17-18 8-8 ⁰⁰			
1	A.G.	132,7	169,8	92,7	103,4	111,8	522,5	574,6	521,2	518,7	627,7	253,1	339,4	178,2	165,8	197,4
							469,6			403,4				220,0		
5	L.W.	98,1	101,2	137,7	152,6	135,1	744,2	426,1	215,1	387,6	232,2	156,6	248,1	139,1	58,84	130,2
							417,8			217,4				137,4		
Σ		230,8	271,0	230,4	256,0	246,9	1266,7	1000,7	736,3	906,3	859,9	409,7	587,5	317,3	224,64	327,6
$\bar{x}$		115,4	135,5	115,2	128,0	123,45	633,35	500,35	268,15	453,15	429,95	204,85	293,75	158,65	112,32	163,8
σ		24,47	48,51	31,82	34,79	16,48	156,77	105,01	216,45	92,70	279,66	68,24	64,56	27,65	75,63	47,52
$S\bar{x}$		1730	34,30	22,50	24,60	11,65	110,85	74,25	153,05	65,55	197,75	48,25	45,65	19,55	53,48	33,60

TABELLE

Ortsäureausscheidung in Mikrogramm/1h während der Sammel-
perioden (sowie gemittelt für 24 h an den unterteilten Tagen) bei
2 Versuchspersonen der Gruppe ALLOPURINOL mit Summe (Σ) , Mit-
telwert ($\bar{x}$) , Standardabweichung (σ) und mittlerem Fehler ($S\bar{x}$).

GRUPPE THIOPURINOL													
Lfd	Zeit	4.-5.	7.-8.	11.-12.	12.-13.	13.-14.	14.	14.-15.	15.	15.-16.	16.	16.-17.	17.-18
Nr.	Name	7.-7 ⁰⁰	7.-7 ⁰⁰	7.-7 ⁰⁰	7.-7 ⁰⁰	7.-8 ⁰⁰	8-15	15-22 ⁰⁰	22-8 ⁰⁰	8-12 ⁰⁰	12-16 ⁰⁰	16-20 ⁰⁰	20-8 ⁰⁰
2	H.S.	139,3	151,6	202,4	188,6	137,2	349,4	298,8	253,7	291,7	363,8	305,2	182,4
							294,8			251,3		234,7	
6	G.G.	98,4	146,3	190,9	228,1	120,9	338,4	164,5	224,6	163,9	188,1	228,9	134,6
							240,3			164,1		195,3	
8	G.E.	227,4	225,9	197,6	206,3	194,2	479,8	418,9	225,7	308,4	482,3	348,1	193,8
							365,2			286,7		236,1	
Σ		465,1	523,8	590,9	623,0	452,3	1167,6	882,2	704,04	764,0	1034,2	882,2	570,8
$\bar{X}$		155,03	174,6	196,97	207,67	150,77	389,20	294,07	234,68	254,67	344,73	294,07	170,27
σ		65,92	44,51	5,78	19,79	38,49	78,65	127,27	16,48	79,05	148,02	60,37	31,41
$S\bar{X}$		38,06	25,70	3,33	11,42	22,22	45,41	73,48	9,51	45,64	85,46	34,86	18,13

TABELLE 41 Orotsäureausscheidung in $\mu\text{g}/1\text{h}$ während der Sammelperioden (sowie gemittelt für 24 h an den unterteilten Tagen) bei 3 VP der Gruppe THIOPURINOL mit Summe (Σ), Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (σ) u. mittlerem Fehler ($S\bar{x}$).

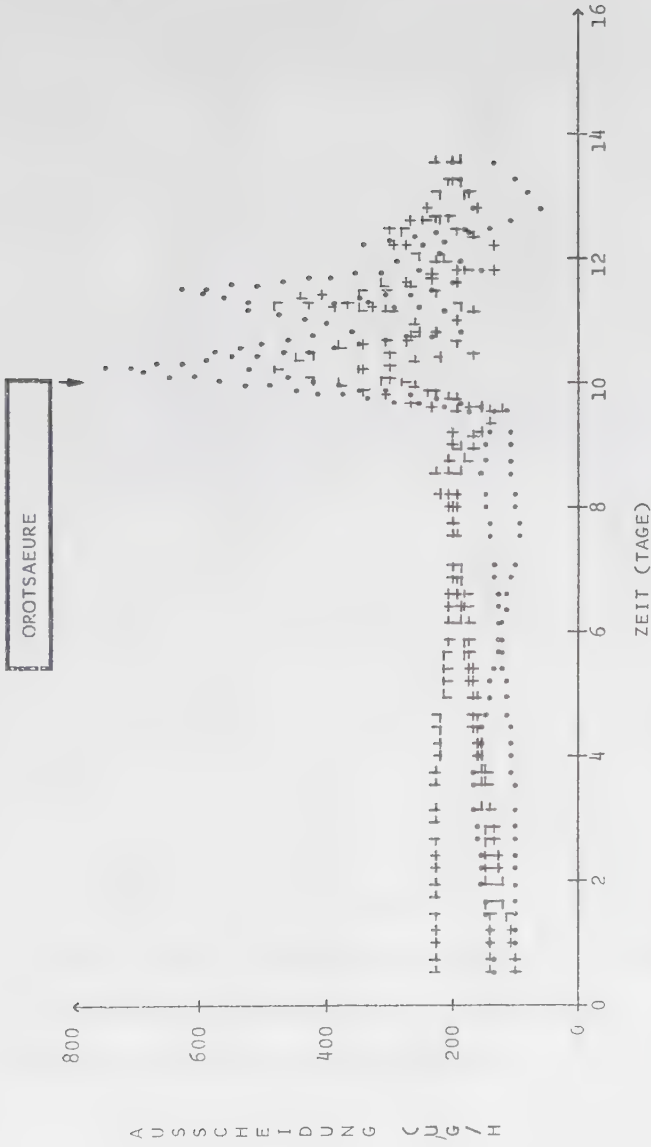


Abb. XLVI
Orotsäure-Ausscheidung ($\mu\text{g/h}$) in Abhängigkeit von der Zeit (d).
●: ALLOPURINOL ($N = 2$)
+: THIOPURINOL ($N = 3$)

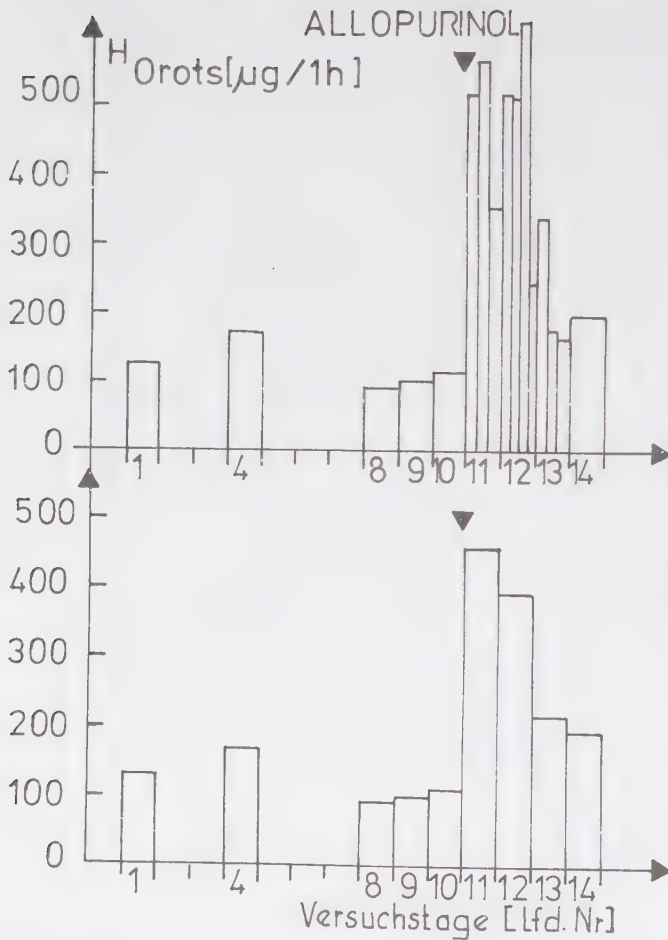


ABBILDUNG
XLVII

Oxalsäureausscheidung in $\mu g/1h$ bei
VP 1. Oben: Während der Sammelpe-
rioden. Unten: An den Versuchstagen

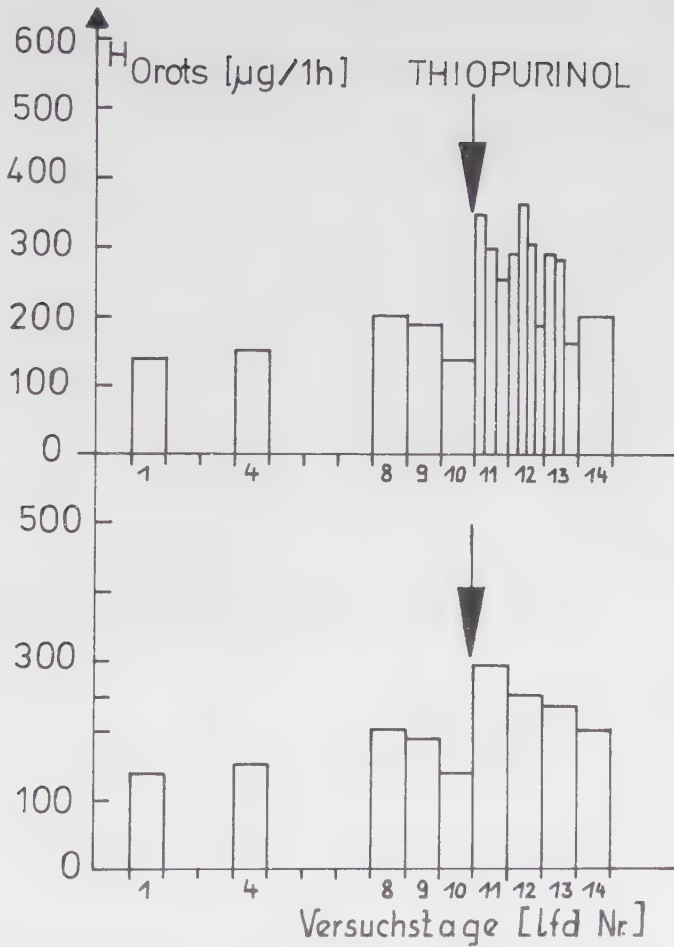


ABBILDUNG
XLVIII

Orotsäureausscheidung in μ g/1h
bei VP 2. Oben: während der
Sammelperioden. Unten: an den Tagen

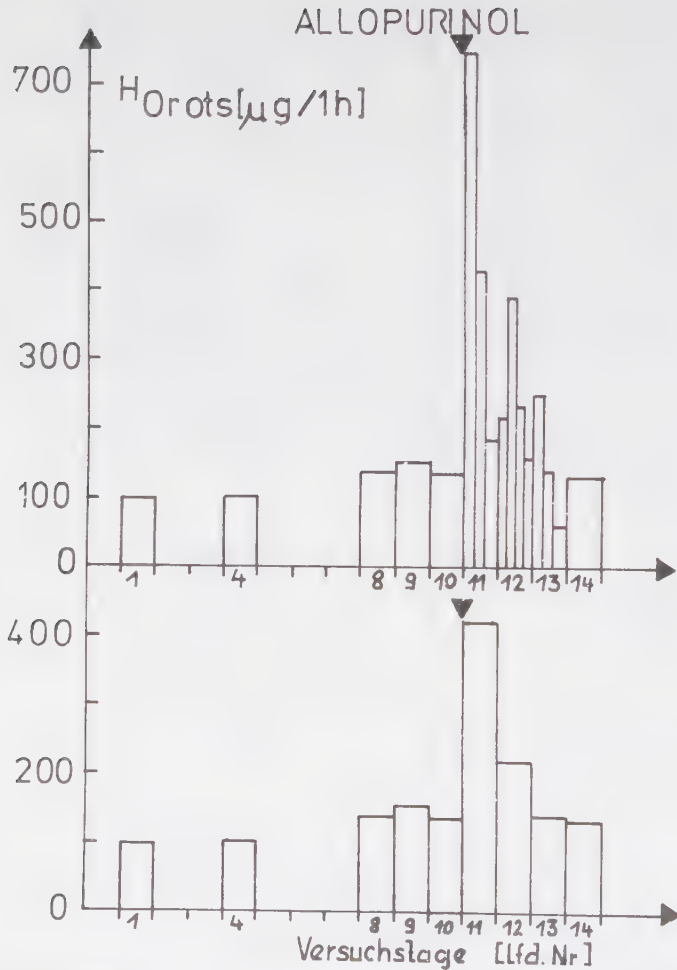


ABBILDUNG
I L

Orotsäureausscheidung in $\mu g/h$
bei VP 5 während der Samelpere-
rioden (oben) sowie an den Tagen
(unten).

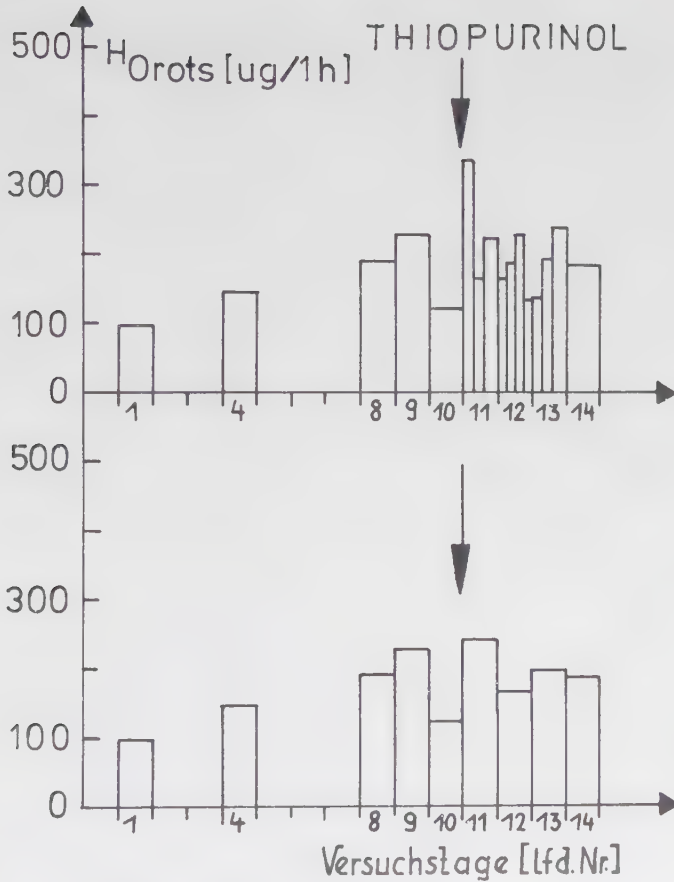
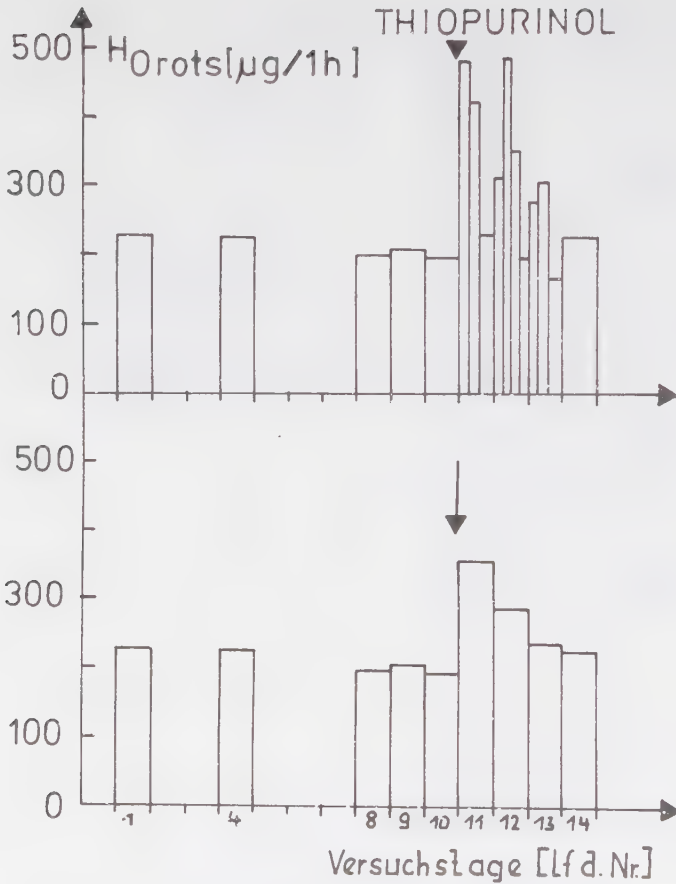


ABBILDUNG
L

Orotsäureausscheidung in
µg 1h bei Vp 6. während der
Sammelperioden (oben) sowie
umgerechnet an den Versuchs-
tagen (unten)



ABBILDUNG

LI

Orotsäureausscheidung in $\mu\text{g}/1\text{h}$ bei VP 8 während der Sammelperioden (oben) sowie umgerechnet an den Versuchstagen (unten)

mit 203,8 Mikrogramm / h bereits wieder die Größenordnung der Vorwerte erreicht hatte. Bei der Betrachtung der einzelnen Sammelperioden an den unterteilten Tagen fallen wiederum die zum Teil erheblichen Tagesschwankungen auf, die jedoch unter den Einzelpersonen keinen synchronen Ablauf zeigen. Die maximalen Abweichungen innerhalb eines Tages sind bei VP 5 am 11. Versuchstag zu beobachten mit einem Wert von 744,2 Mikrogramm / Stunde in der ersten Periode gegenüber einem minimalen Wert von 183,4 Mikrogramm / h in der Nachtperiode desselben Tages. Allgemein konnte - mit Ausnahme von VP 6 - das Minimum der Orotsäureausscheidung jeweils in der nächtlichen Sammelperiode beobachtet werden. Der mittlere Fehler über den gesamten Versuchszeitraum lag in der Gruppe A im Durchschnitt bei 62,50 Mikrogramm / h in der Gruppe T bei 33,34 Mikrogramm / h. Die Höhe dieses Fehlers läßt sich zum einen mit der geringen Zahl der untersuchten Personen (Gruppe A: n = 2, Gruppe T: n = 3) erklären, zum anderen finden sich während der Einzelperioden der unterteilten Tage zum Teil enorm hohe Fehler, die durch die asynchronen Tagesschwankungen zustande kommen.

10. Renale Oxypurinausscheidung

Bei je einem Vertreter der Gruppe Allopurinol (VP 1) und der Gruppe Thiopurinol (VP 2) wurde die Oxypurinausscheidung bestimmt. Die Relation der beiden Oxypurine Xanthin (Molekulargewicht 152,1) und Hypoxanthin (Molekulargewicht 136,14) blieb bei der Konzentrationsbestimmung unberücksichtigt. Die Konzentrationseinheit war Mikromol / ml. Durch Multiplikation mit dem zugehörigen Urinvolumen erhält man die Ausscheidung in Mikromol / Periode, durch Division durch die entsprechende Stundenzahl in Mikromol / Stunde. Durch Addition der Teilmengen an den unterteilten Tagen entsteht die Dimension Mikromol / 24 Stunden (vgl. Tabelle 42 und 43). Um in die Einheit mg / 100 ml umzurechnen, wurde vereinfacht angenommen, daß beide Oxypurine im Verhältnis 1 : 1 zueinander vorlägen. Durch Multiplikation mit dem Faktor 14,412, der dem Mittel aus den beiden Molekulargewichten nach Division durch 1000 (Umrechnung von Mikromol / ml auf mg / ml) und nach Multiplikation mit 100 (ergibt mg / 100 ml) entspricht, errechnete sich somit die ungefähre Oxypurinkonzentration in mg /

Datum	Zeit	$\frac{\mu\text{Mol}}{\text{ml}}$	$\frac{\mu\text{Mol}}{\text{Periode}}$	$\frac{\mu\text{Mol}}{1\text{ h}}$	$\frac{\mu\text{Mol}}{24\text{ h}}$	$\frac{\text{mg}}{100\text{ ml}}$	$\frac{\text{mg}}{\text{Periode}}$	$\frac{\text{mg}}{1\text{ h}}$	$\frac{\text{mg}}{24\text{ h}}$
Mo 5. 11.	7 - 7 h	0,14496	186,998	7,792	186,998	2,089	26,950	1,113	26,950
Mi 7. 11.	7 - 7 h	0,14496	130,464	5,436	130,464	2,089	18,802	0,783	18,802
So 10. 11.	7 - 7 h	0,13288	225,896	9,412	225,896	1,915	32,556	1,356	32,556
Mo 11. 11.	7 - 7 h	0,16912	267,210	11,337	267,210	2,437	38,510	1,605	38,510
Di 11. 11.	7 - 8 h	0,15704	260,686	10,427	250,259	2,263	37,570	1,503	36,067
Mi 14. 11.	8 - 15 h	0,38656	255,130	36,447		5,571	36,769	5,253	
"	15 - 22 h	0,28992	197,146	28,164	630,939	4,178	28,413	4,059	90,958
Mi 14. 11.	22 - 8 h	0,35032	178,663	17,866		5,049	25,749	2,575	
Do 15. 11.	8 - 12 h	0,33824	108,237	27,059		4,875	15,599	3,900	
"	12 - 16 h	0,02441	17,352	4,338	308,963	0,347	2,501	0,625	44,578
"	16 - 20 h	0,229	103,284	25,821		3,308	14,885	3,721	
Do 15. 11.	20 - 8 h	0,20536	80,090	6,674		2,960	11,543	0,962	
Fr 16. 11.	8 - 15 h	0,32616	84,802	12,114		4,701	12,222	1,746	
"	15 - 22 h	0,18724	63,662	9,094	168,175	2,638	9,175	1,311	24,252
Fr 16. 11.	22 - 8 h	0,04832	19,811	1,981		0,696	2,855	0,285	
So 18. 11.	8 - 8 h	0,14496	266,138	9,422	266,138	2,089	32,591	1,358	32,591

TABELLE 42 Konzentrationen und Ausscheidung von Oxypurinen im Urin bei Versuchsperson 1 (Gruppe Allopurinol)

Datum	Zeit	μMol ml	μMol Periode	μMol 1 h	μMol 24 h	$\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$	$\frac{\text{mg}}{\text{Periode}}$	$\frac{\text{mg}}{1 \text{ h}}$	$\frac{\text{mg}}{24 \text{ h}}$
Mo 5.11.	7-7 h	0,04832	57,984	2,416	57,984	0,696	8,357	0,348	8,357
Mi 7.11.	7-7 h	0,07248	121,042	5,043	121,042	1,045	17,444	0,726	17,444
Sa 10.11.	7-7 h	0,13288	253,800	10,575	253,800	1,915	36,578	1,524	36,578
Mo 12.11.	7-7 h	0,05436	96,760	4,032	96,760	0,783	13,945	0,581	13,945
Di 13.11.	7-8 h	0,04832	85,526	3,421	82,105	0,696	12,326	0,483	11,833
Mi 14.11.	8-15 h	0,03624	25,368	3,624		0,522	3,656	0,522	
"	15-22 h	0,07248	101,472	14,496	176,61	1,045	14,624	2,089	25,453
Mi 14.11.	22-8 h	0,02416	49,770	4,977		0,348	7,173	0,717	
Do 15.11.	8-12 h	0,02416	16,429	4,107		0,348	2,368	0,592	
"	12-16 h	0,13288	90,358	22,590	228,406	1,815	13,022	3,256	31,476
"	16-20 h	0,08456	60,883	15,220		1,219	8,774	2,194	
Do 15.11.	20-8 h	0,0604	50,736	4,228		0,870	7,312	0,609	
Fr 16.11.	8-15 h	0,0604	66,44	9,491		0,870	9,575	1,368	
"	15-22 h	0,0604	56,776	8,111	146,41	0,870	8,182	1,169	21,699
Fr 16.11.	22-8 h	0,03624	23,194	2,319		0,522	3,342	0,334	
Sa 17.11.	8-8 h	0,02416	81,661	3,402	81,661	0,348	11,769	0,490	11,769

TABELLE 43 Konzentrationen und Ausscheidung von Oxy purinen
im Urin bei Versuchsperson 2 (Gruppe Thiopurinol)

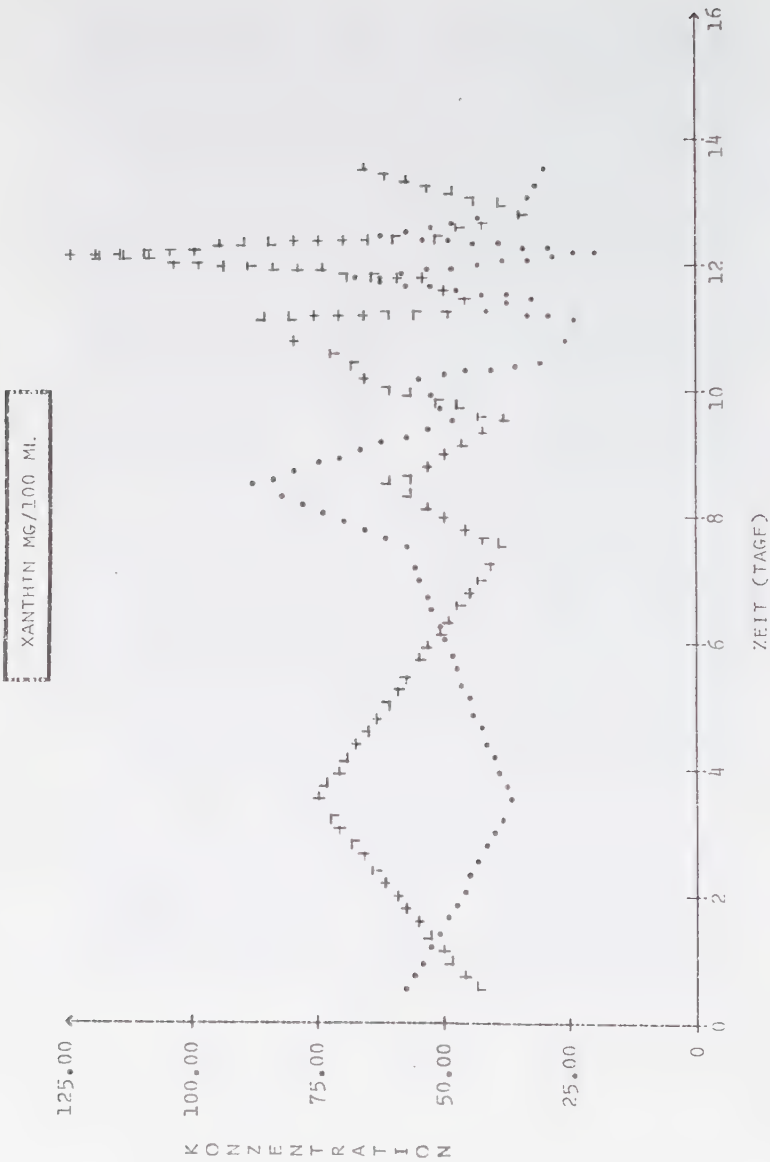


Abb. Xanthin (mg %) in Abhängigkeit von der Versuchszeit (d);

+++ VP 1 Gruppe Allopurinol

••• VP 2 Gruppe Thiopurinol

XANTHIN MG%/H

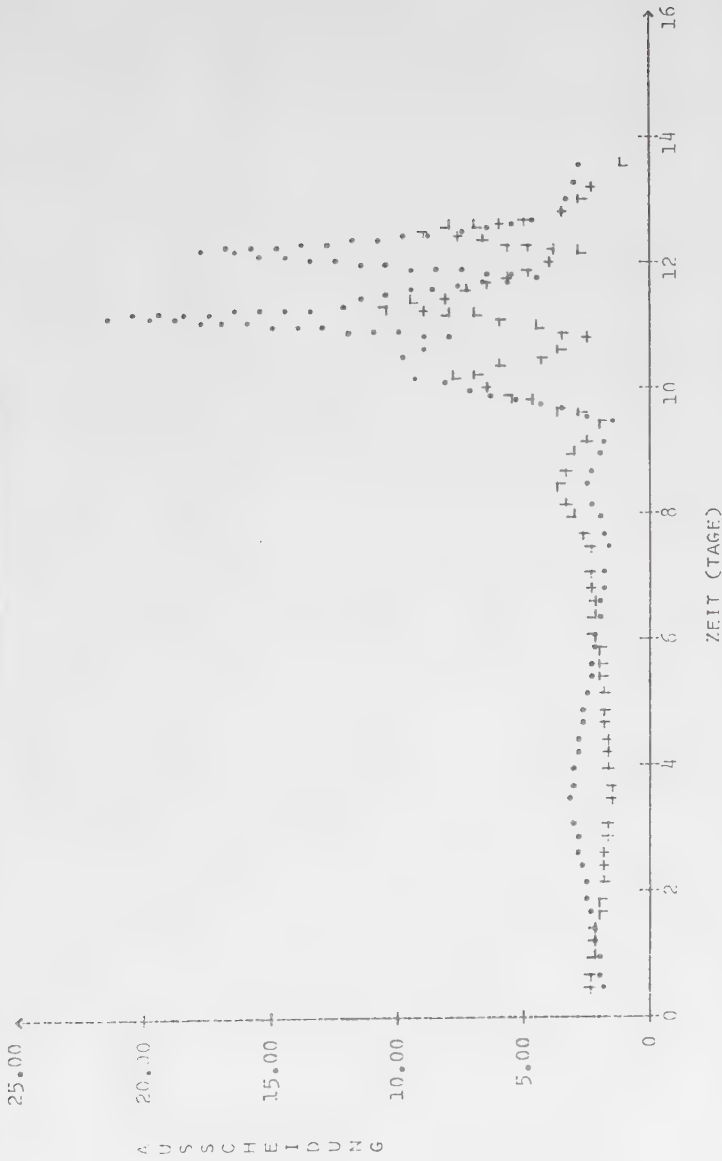


Abb.: L III: Xanthin (mg%/h) in Abhängigkeit von der Versuchszeit (d)

•: ALLOPURINOL
+: THIOPURINOL

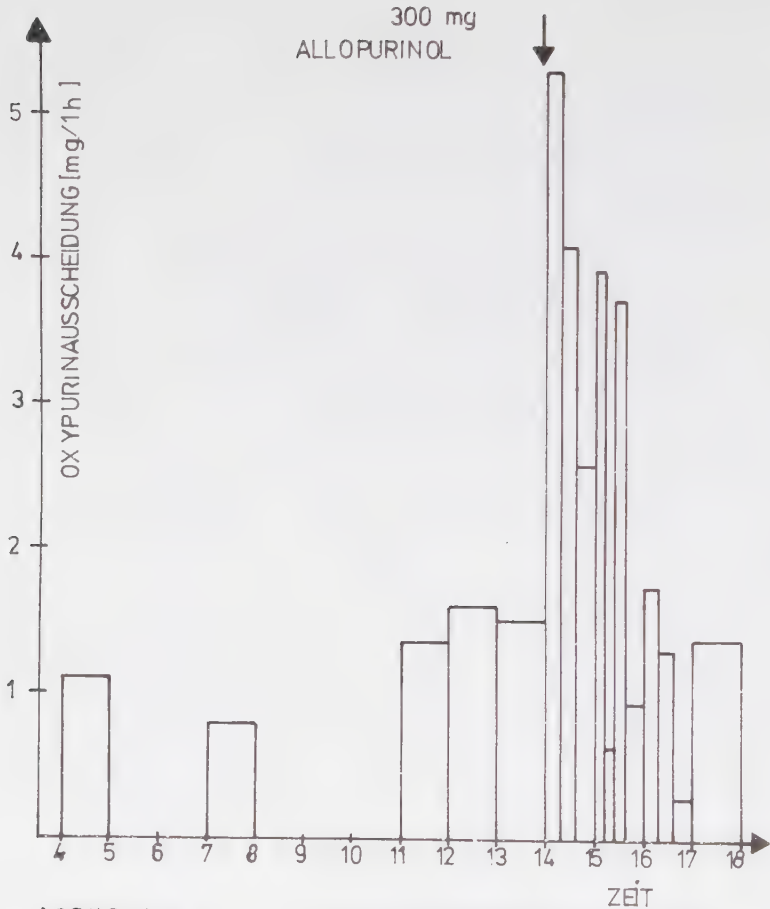


ABBILDUNG
LIV

Oxypurinausscheidung im Urin
in mg/1 Stunde bei Versuchsperson 1 (Gruppe Allopurinol) während der Sammelperioden

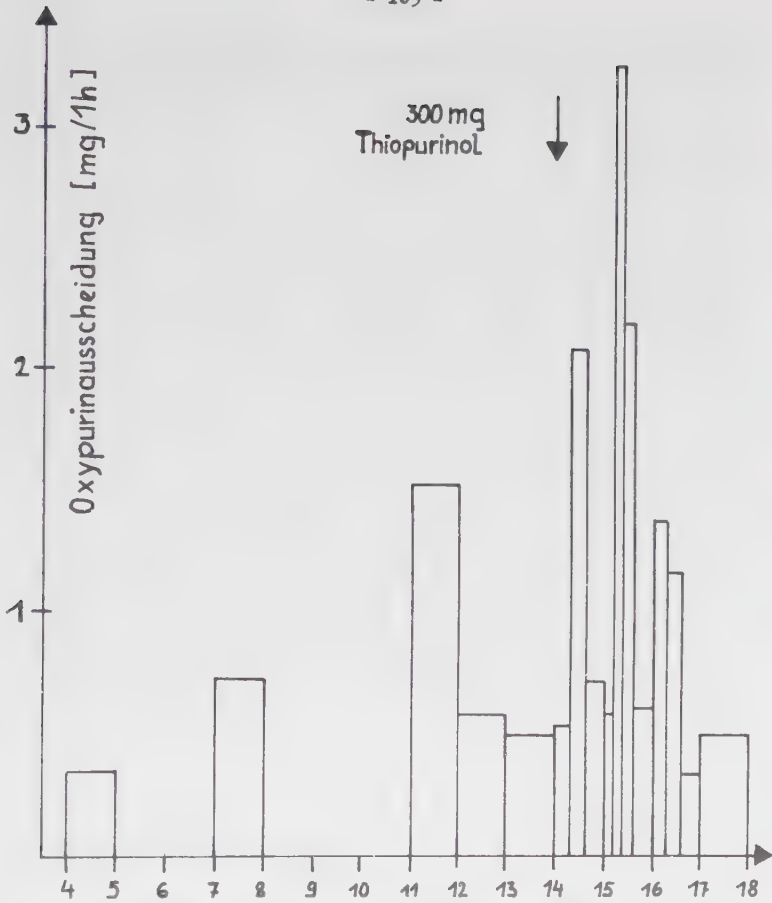


ABBILDUNG
LV

Oxypurinausscheidung im Urin
in mg/1 Stunde bei Versuchsperson 2 (Gruppe Thiopurinol) während der Sammelperioden

100 ml und analog zu obigem Vorgehen die Ausscheidungen in mg / Periode, mg / 1 Stunde und mg / 24 Stunden (vgl. Tabelle 42 und 43).

a) Gruppe Allopurinol

Während der Vorperiode ohne Synthesehemmer betrug die Oxypurinausscheidung von VP 1 im Mittel $30,557 \pm 3,5270$ (= mittlerer Fehler) mg / 24 Stunden bei einer Standardabweichung von $\pm 7,8866$ mg / 34 h. Unter dem Einfluß der einmaligen Gabe von Allopurinol kam es am 11. Versuchstag zu einem starken Anstieg der Ausscheidung auf 90,958 mg / 24 Stunden, was einer Steigerung um 197,66 % des mittleren Ausgangswertes entspricht. Die Ausscheidung des 12. Versuchstages war mit 44,528 mg / 24 Stunden immer noch um 45,72 % gegenüber dem mittleren Vorwert erhöht, während am 13. Versuchstag mit 24,25 mg / 24 h das Vergleichsniveau um 20,63 % unterschritten wurde. Die Oxypurinausscheidung des 14. Tages liegt mit 32,59 mg / 24 h wieder in der Größenordnung vor Gabe von Allopurinol. Wiederum zeigen sich bei der Betrachtung der Einzelperioden ausgeprägte Tagesschwankungen. Das Maximum der Oxypurinausscheidung wurde in der ersten Sammelperiode (d.h. in den ersten 7 Stunden) nach Gabe von Allopurinol mit einem Wert von 5,253 mg / 1 Stunde erreicht. Dies entspricht einer Steigerung der Ausscheidung um 312,58 % gegenüber den mittleren 1 Stunden-Werten der Vorperiode.

b) Gruppe Thiopurinol

Die Oxypurinausscheidung von VP 2 während der Vorperiode bis zum 10. Tag war mit $17,6314 \pm 4,9610$ (mittlerer Fehler) mg / 24 h bei einer Standardabweichung von 11,0932 mg / 24 h deutlich niedriger als die der Vergleichsperson aus der Gruppe Allopurinol. Die Ausscheidung zeigte vom 1. bis 8. Versuchstag eine vorübergehende ansteigende Tendenz, um schließlich bis zum 10. Tag annähernd auf die Ausgangswerte zurückzukehren. Die Oxypurinausscheidung des 11. Versuchstages (nach Gabe von Thiopurinol) lag mit 25,45 mg / 24 h um 44,36 % über dem Mittel der Vorperiode, die des 12. Tages mit 31,47 mg / 24 h um 78,52 %, die des 13. Versuchstages mit 21,699 mg / 24 h um 23,07 %, während die Ausscheidung des 14. Versuchstages den mittleren Vorwert mit 11,769 mg / 24 h um 33,25 % unterschritt. Alle diese Einzelwerte

liegen jedoch im gleichen Streubereich, wie er bereits während der Vorperiode zu beobachten war. Lediglich der Wert des 12. Versuchstages überschreitet knapp die 1-Sigmagrenze der Vorperiode nach oben, er liegt jedoch noch unter dem Meßwert des 8. Versuchstages (vor Gabe von Thiopurinol). Betrachtet man die einzelnen Sammelperioden, so sind auch hier ganz erhebliche Schwankungen zu verzeichnen, wobei das Minimum der Oxypurinausscheidung jeweils während der nächtlichen Sammelperiode zu beobachten war. Das Maximum der Schwankungen war am 12. Tag zu messen, wobei die Ausscheidung in der 2. Periode dieses Tages mit 3,256 mg / 1 h das 5,5-fache der 1. Periode dieses Tages (0,592 mg / 1 h) betrug.

D. Diskussion

I. Harnsäurekonzentration im Serum

1. Vorbemerkung

In Anlehnung an ZÖLLNER (1960 (87)) sei hier noch einmal ausdrücklich daran erinnert, daß die Harnsäure im Serum vorwiegend als Urat vorliegt. Die vorliegenden Ergebnisse werden jedoch als "Harnsäure" berechnet. Wegen der Umständlichkeit wurde also die korrekte Bezeichnung "Serumurat als Harnsäure" durch die nicht ganz zutreffende Abkürzung "Harnsäure" ersetzt. Für die folgenden Betrachtungen ist zudem noch wesentlich, daß die mit der Uricase-Methode ermittelten Serumharnsäurekonzentrationen im allgemeinen um 1 bis 2 mg / 100 ml höher liegen, als bei der Methode nach Folin (Reduktion von Phosphorwolframsäure zu einem blauen Farbstoff und nachfolgende photometrische Messung). Während die meisten anderen zitierten Autoren die Harnsäurekonzentration mit der enzymatischen Methode von PRAETORIUS und POULSEN (1952 (64)) oder deren Modifikation von LIDDLE et. al. (1959 (56)) bestimmten, wurde in dieser Arbeit die Modifikation nach ZÖLLNER (1963 (88)) verwendet wie auch schon bei anderen Gruppen seines Arbeitskreises (ERHART, 1973 (25), ORTNER, 1973 (61), JUGL, 1972 (48), GRÖBNER, 1970 (38), GRIEBSCH, 1973 (36) und ZÖLLNER, 1970 (90)).

2. Serumharnsäurekonzentration unter freigewählter Kost

Um eine möglichst ausgewogene Gruppeneinteilung treffen zu können, wurden die Serumharnsäurekonzentrationen zu Versuchsbeginn ohne RNS-Belastung und unter freigewählter Kost bestimmt. Diese Ausgangswerte können nunmehr herangezogen werden, um zu klären, ob es sich bei den Versuchsteilnehmern um Normurikämiker handelte.

Der Mittelwert für die beiden weiblichen Versuchsteilnehmerinnen betrug 3,925 mg / 100 ml (Standardabweichung $\pm 3,1466$ mg / 100 ml, mittlerer Fehler $s_{\bar{x}} = \pm 2,225$ mg / 100 ml). Die enorm hohe Standardabweichung sowie der große mittlere Fehler kommt dadurch zustande, daß einerseits VP 5 mit einem Harnsäureplasmaspiegel von 1,7 mg /

100 ml an der unteren Normgrenze gelegen war, während andererseits VP 6 mit einer Konzentration von 6,15 mg / 100 ml nahezu die obere Normgrenze erreichte. Der Mittelwert für die 6 männlichen Versuchspersonen lag bei $4,63 \pm 0,4530$ (= mittlerer Fehler) mg / 100 ml bei einer Standardabweichung von $\pm 1,1096$ mg / 100 ml. Verglichen mit den Werten von ZÖLLNER (1963 (88)), die jedoch aus einem wesentlich größeren Kollektiv gewonnen wurden, waren die vorliegenden Mittelwerte vor allem bei den Frauen niedriger. (ZÖLLNER: Männer: 4,86 mg / 100 ml, sigma $\pm 1,32$ mg / 100 ml, Frauen: 4,05 mg / 100 ml, sigma $= \pm 1,29$ mg / 100 ml). Legt man $\bar{x} \pm 2$ sigma als Grenzen des Normalbereiches fest, so ergibt sich bei ZÖLLNER (1963 (88)) für Männer ein Normalbereich von 2,22 mg / 100 ml bis 7,50 mg / 100 ml und für Frauen von 1,47 mg / 100 ml bis 6,63 mg / 100 ml. Die in diesem Versuch ermittelten Werte schwankten für Männer von 3,925 mg / 100 ml bis 6,82 mg / 100 ml und bei den Frauen von 1,7 mg / 100 ml bis 6,15 mg / 100 ml. Sie lagen damit im Bereich der Normalwerte.

Zum Vergleich seien die Mittelwerte und Streubereiche einiger anderer Autoren angeführt (Übersicht D). Die Messung erfolgte hierbei nach der Methode von PRAETORIUS und POULSEN (1953 (64)), mit Ausnahme der Werte von ZÖLLNER (1963 (88)), GRIEBSCHE (1973 (36)), BONNER (1962 (9)), PERMANETTER (1976 (62)) sowie der eigenen Ergebnisse.

3. Serumharnsäurekonzentrationen unter RNS-Belastung

Für die Beurteilung der Wirkung einer einmaligen Medikation von Synthesehemmern wurde ein möglichst hoher Ausgangswert für die Harnsäurekonzentration im Serum angestrebt. Da unter exogener Purin-N-Zufuhr die Harnsäurekonzentration ansteigt (WASLIEN, 1968 (80), BOWERING, 1969 (10)), erhielten die Versuchspersonen pro Tag 4 Gramm RNS, was einer Purin-N-Belastung von 457,6 mg / die entspricht. Hinzu kam noch der Purin-N-Gehalt der Diät, der in der 2. Versuchswoche durch die industriellen Fertiggerichte im Durchschnitt $110,89 \pm 0,6576$ (= mittlerer Fehler) mg / die erbrachte, so daß im Mittel 568,49 mg Purin-N / Tag (80,5 % aus RNS und 19,5 % aus Hipp-Gerichten) gegeben wurden. Unter dieser Behandlung kam es in beiden Gruppen zu einem nahezu gleich hohen Anstieg der Harnsäurekonzentrationen (10,885 mg / 100 ml

Autor	Männer			Frauen		
	n	Streuber	$\bar{x}$	n	Streuber.	$\bar{x}$
Hauge u. Harvald (1955) (41)	?		5,1	?		4,0
Sandberg et al. (1956) (68)	12	4,5-8,3	6,0	11	3,4-6,0	4,7
Smyth(1957) (74)	?	4,1-6,6	5,6	?	3,4-6,1	4,5
Nugent (1959) (60)	5	4,3-6,0	4,8	-	-	-
Seegmiller (1961) (72)	7	4,2-5,5	4,8	-	-	-
Seegmiller (1962) (71)	6	4,1-5,1	4,6	-	-	-
Bonner (1962) (9)	4	3,7-5,4	4,6	-	-	-
Zöllner(1963) (88)	265	2,2-7,5	4,86	119	1,47-6,63	4,05
Waslien et al. (1968) (80)	5	3,9-5,5	4,8			
Waslien et al. (1970) (81)	7		5,4			
Jakob (1972) (46)	5	4,1-5,75	5,0	2	3,35-4,0	3,68
Griebsch (1973) (36)	662	3,6-8,4	6,0	337	2,2-6,5	4,3
Gröbner 1970 (38)	5	3,5-4,5	3,68	-	-	-
Permanetter 1976 (62)	5	3,11-4,96	3,9	5	2,33-3,46	2,85
eigene Ergebnisse	6	3,92-6,32	4,63	2	1,7-6,15	3,925

ÜBERSICHT D Vergleich der Mittelwerte ($\bar{x}$) und der Streubereiche der Harnsäurekonzentrationen im Serum mit den Werten anderer Autoren.
n = Zahl der Versuchspersonen

in der Gruppe A, 10,317 mg / 100 ml in der Gruppe T) bis zum 10. Versuchstag, wobei das annähernd gleichartige Steady-State beider Gruppen für den Wirkungsvergleich der beiden Synthesehemmer besonders wichtig war. Der mittlere Anstieg aller Versuchspersonen betrug 6,146 mg / 100 ml (von einem Ausgangswert von 4,455 mg / 100 ml auf einen Wert von 10,601 mg / 100 ml am 10. Versuchstag), was einer Steigerung um 137,96 % des Ausgangswertes entspricht. Nimmt man eine lineare Korrelation zwischen RNS-Belastung und Harnsäurespiegel an, (WASLIEN, 1968 (80), GRIEBSCH, 1970 (33/34), JAKOB, 1972 (46), ZÖLLNER, 1972 (91), ZÖLLNER, 1973 (92) bedeutet dies einen Anstieg von etwa 1,53 mg / 100 ml pro Gramm RNS. Hierzu ist zu bemerken, daß sich diese Korrelation auf das Maximum der Harnsäurespiegel bezieht, woraus sich der gegenüber obigen Autoren höhere Wert erklärt.

Der Mittelwert der Harnsäurekonzentration für alle 8 Versuchspersonen über den 9., 10. und Morgenwert des 11. Versuchstages beträgt 9,7628 mg / 100 ml. Bezogen auf den Ausgangswert bedeutet dies einen Anstieg um 119,14 %, während der mittlere Morgenwert des 11. Tages mit 9,13 mg / 100 ml um 104,97 % erhöht ist. Damit waren vor Gabe von Allopurinol bzw. Thiopurinol eindeutig hyperuricämische Werte erreicht. Einen Vergleich der maximalen Harnsäurekonzentrationen unter oraler RNS-Belastung bei verschiedenen Autoren gibt Übersicht E.

4. Harnsäurekonzentrationen unter Gabe der Synthesehemmer

a) Gruppe Allopurinol

Unter der einmaligen Gabe von 300 mg Allopurinol kam es in der Gruppe A zu einem starken Abfall der Serum-Harnsäurekonzentrationen. Die Messung erfolgte nunmehr in kurzen Intervallen, um die Senkung sowie den nachfolgenden Wiederanstieg möglichst exakt zeitlich festzuhalten. Ein Vergleich der prozentualen Senkung der Serumharnsäurekonzentrationen durch die beiden Synthesehemmer in 10 verschiedenen Stundenabständen von der Gabe ist in Tabelle 44 erstellt. Hierzu ist anzumerken, daß der Bezugswert a dem mittleren Einzelwert der jeweiligen Gruppe am Morgen des 11. Versuchstages (unmittelbar vor der

AUTOR	Harnsäure- konzentr. mg/100 ml	RNS Belastung Gramm/ die	Basis- diät
BONNER (1962) (9)	7,50	4	St.D.
NUJENT (1959) (60)	7,40	4	St.D.
NUJENT (1965) (59)	7,80	4	
SCHMILLER (1962) (71)	8,19	4	St.D.
WASLIEN (1968) (80)	7,70	4	St.D.
FRIEBSCH (1970) (33)	7,75	4	F. D.
FRIEBSCH (1970) (37)	7,44	4	St.D.
FRÖBNER (1970) (38)	6,98	4	St.D.
WASLIEN (1970) (81)	8,70	3,6	F. D.
JAKOB (1972) (46)	7,44	4	St.D.
ORTNER (1973) (61)	6,70	4	F. D.
PERMANETTER (1976) (62)	6,44	4	mod. F.D.
eigene Ergebnisse	10,60	4	1. St.D. 2. mod.F.D.

ÜBERSICHT E

Maximale Harnsäurekonzentrationen im Serum in mg/ 100 ml unter RNS-Belastung in Gramm/ Tag bei verschiedenen Autoren.
 St.D. = Standarddiät
 F. D. = Formel diät
 mod. F. D. = modifizierte Formel diät.

GRUPPE	Stunden Bezugs- wert	Prozentuale Senkung der Serumharnsäurekonzentration (in % der bei- den Bezugswerte) n Stunden nach Gabe der Synthesehemmer									
		7	14	24	28	32	36	48	55	62	72
ALLOPURINOL	a) 9,850 mg/400 ml	37,75	33,12	35,53	47,02	32,23	35,09	28,17	32,87	19,29	+ 4,19
	b) 10,195 mg/400 ml	39,86	35,38	37,71	48,81	34,53	37,28	30,60	35,14	22,02	+ 0,66
THIOPURINOL	a) 8,4125 mg/400 ml	37,22	20,13	21,54	40,42	28,53	19,91	21,40	17,61	7,80	+ 9,36
	b) 9,33066 mg/400 ml	43,40	27,99	29,26	46,28	35,56	27,79	29,13	25,71	16,87	- 1,40

TABELLE 44 Vergleich der prozentualen Senkung der Serumharnsäurekonzentration n Stunden nach Gabe von Allopurinol bzw. Thiopurinol. Bezugswert a = Einzelwert unmittelbar vor Gabe, Bezugswert b = Mittelwert des erreichten Steady-State (3 Messungen) vor Gabe.

Medikation) entspricht, während der Bezugswert b den Mittelwert der 3 Messungen des erreichten Steady-State vor der Gabe darstellt. Danach kommt es bereits nach 7 Stunden zu einem Abfall der Harnsäurespiegel um 39,86 % des Bezugswertes b in der Gruppe A. Das Minimum der Harnsäurespiegel und somit das Maximum der Wirkung wird mit einer Senkung um 48,81 % des Ausgangswertes 28 Stunden nach Verabreichung von Allopurinol erreicht.

Am 13. Versuchstag ist schon wieder eine ansteigende Tendenz zu beobachten und am 14. Tag sind bereits wieder die ursprünglichen Werte zu messen. Betrachtet man die Ergebnisse der prozentualen Veränderungen aus Tabelle 44, so ergibt sich daraus eine ausreichend gute Übereinstimmung mit den von anderen Autoren ermittelten Werten, welche in Übersicht F zusammengestellt sind.

b) Gruppe Thiopurinol

Bezogen auf das vorher erreichte Steady-State kommt es in der Gruppe T bereits nach 7 Stunden zu einem Abfall um 43,40 %, während die beiden nächsten Messungen mit 27,99 und 29,26 % demgegenüber deutlich höher liegen (vgl. Tabelle 44). Zeitgleich mit der Vergleichsgruppe ist die maximale Wirkung ebenfalls nach 28 Stunden mit einem Abfall um 46,28 % des Ausgangswertes zu verzeichnen. Im Vergleich mit der Gruppe A ist somit die prozentuale Senkung lediglich um 2,53 % geringer, was die Aussage einer annähernd äquipotenten Wirksamkeit mit zudem zeitlich synchron liegenden Maximum erlaubt. Die prozentuale Erniedrigung der Plasmaspiegel ist am 13. Versuchstag durchgehend etwas schwächer als in der Gruppe A ausgebildet, am 14. Versuchstag werden ebenfalls (zeitgleich zur Gruppe A) die Ausgangskonzentrationen wieder erreicht. In Übereinstimmung mit anderen Autoren zeigte sich also eine geringfügig stärkere Wirksamkeit von Allopurinol (DELBARRE, 1968 (18/20), SERRE, 1970 (73) und DELBARRE, 1970 (15)). Statistisch konnte jedoch eine Signifikanz dieses Unterschiedes nicht nachgewiesen werden (siehe unten). Eine Anmerkung scheint in diesem Zusammenhang noch erwähnenswert: Ein Vergleich der beiden Synthesehemmer ist infolge der früher bereits dargelegten Tagesschwankungen (welche sich auch in den prozentualen Veränderungen

Autor	Allopurinol				%	n	Thiopurinol			
	n	Dosis (mg/d)	o.S.*	m.S.			Dosis (mg/d)	n	o.S.	m.S.
DEIBARRE 1968 (18)		200			33	56	300	10,9	7,7	29
DEIBARRE 1968 (20)	19	200	10,5	6,9	34	16	200	10,1	8,8	13
SERRE 1970 (73)	76	300	7,2	4,5	37	50	300	7,2	5,3	26
DEIBARRE 1970 (15)	35	200	10,0	6,6	33	19	200	10,0	7,5	25
GRALLIÈRE 1973 (32)						2	400	6,4	4,3	33
DEIBARRE 1967 (16)	105	261	10,0	6,6	34					
G.NILLER 1971 (39)	44	400	7,3	4,9	34					
BOWERING 1969 (10)	2	100	12,9	7,2	44					
RODIN, L. 1974 (66)	20	300	8,8	5,5	37					
PERGALETTE 1976 (62)	5	300	6,4	4,5	30	5	300	6,4	4,5	29

ÜBERSICHT F Senkung der Serumharnsäurekonzentration unter Gabe der Synthesehemmer Allopurinol bzw. Thiopurinol. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren. o.S. = Werte ohne Synthesehemmer, m.S. = Werte mit Synthesehemmer in mg/100 ml, % = Abnahme in Prozent des Ausgangswertes, n = Zahl der Versuchspersonen.

wiederspiegeln) nur dann als exakt zu bewerten, wenn die Tageszeiten der Blutentnahme von den zu vergleichenden Kollektiven übereinstimmen. Bezüglich der statistischen Signifikanzberechnungen sei hier auf das gesonderte Kapitel "Statistik" verwiesen.

5. Kreatininkonzentrationen im Serum

Wie schon bei JAKOB (1972 (46)) und auch PERMANETTER (1976 (62)) konnten auch in der vorliegenden Arbeit keine gesetzmäßigen Zusammenhänge zwischen RNS-Belastung und Serumkreatininspiegel gefunden werden. Auch die Synthesehemmer zeigten keinen direkten Einfluß auf die Kreatininkonzentrationen (vgl. GÜNTHER, 1971 (39)), so daß deshalb hier auf eine kritische Erörterung dieser Werte verzichtet wird.

II. Ergebnisse der Urinuntersuchungen

1. Urinvolumina und Harnsäurekonzentrationen

Die Urinvolumina sind naturgemäß starken Schwankungen unterworfen, ein gesetzmäßiger Zusammenhang ist weder zur RNS-Belastung noch zur Gabe der Synthesehemmer erkennbar. Daß es während der Versuchsdauer zum Teil zu Steigerungen der Volumina kam, ist zum einen damit zu erklären, daß die Versuchspersonen zu hohen Trinkmengen angehalten wurden, um Fehler infolge unzureichender Blasenentleerung prozentual gering zu halten, zum anderen war bei einigen Teilnehmern vorübergehend Angst vor einer Steinbildung aufgekommen, nachdem VP 7 kurzfristig Schmerzen im Nierenlager angegeben hatte.

Obleich auch die Harnsäurekonzentrationen erheblichen Schwankungen unterliegen, zeigt sich doch unter RNS-Belastung ein deutlicher Anstieg als Ausdruck dessen, daß das Produkt aus Volumen mal Konzentration durch die Behandlung steigt, wobei die Konzentration den wesentlich größeren Faktor darstellt. Erst dieses Produkt, also die renale Harnsäureausscheidung zeigt eine eindeutige Abhängigkeit von den exogenen Veränderungen.

2. Renale Harnsäureausscheidung

a) Vorbemerkung

Die Harnsäureausscheidungsmengen während der Sammelperioden wurden aus dem Produkt der jeweiligen Konzentration mal dem zugehörigen Sammelvolumen berechnet. Wie schon ZÖLLNER (1960 (87)) zeigen konnte und wie auch aus Tabelle 30 hervorgeht, unterliegt die Harnsäureausscheidung während eines Tages Schwankungen (morgens höher). Es ist daher unzulässig, die tägliche Harnsäureausscheidung aus einem wenige Stunden umfassenden Sammelvolumen durch Multiplikation auf eine 24 Stundenmenge umzurechnen. Die Werte für die 24 Stundenausscheidung im vorliegenden Versuch (vgl. Tabelle 29) wurden daher durch Addition der Teilmengen während der einzelnen Perioden bestimmt.

b) Harnsäureausscheidung unter freigewählter Kost ohne RNS-Belastung

Zu Beginn der Studie wurde die Harnsäureausscheidung der Versuchspersonen unter freigewählter Kost bestimmt: Sie betrug im Mittel über alle 8 Versuchspersonen 506,3 mg / 24 Stunden, wobei sie in der Gruppe A mit $569,3 \pm 107,71$ ($= s\bar{x}$) im Mittel höher lag als in der Gruppe T mit einem Wert von $443,2 \pm 82,86$ mg / 24 h. Im Vergleich dazu gibt ZÖLLNER (1960 (86)) die renale 24-Stunden-Ausscheidung bei Normalpersonen unter purinfreier Kost mit 300 bis 600 mg an. SEEGMILLER et. al. (72) fanden 1961 bei 22 männlichen Patienten (23 - 65 Jahre) im Durchschnitt 433 mg / renale Harnsäureausscheidung pro Tag (unter Standarddiät). Er schloß unter Anwendung dieser Werte (von 22 Versuchspersonen) auf die ganze Bevölkerung, daß weniger als 3 % der Bevölkerung über 600 mg pro Tag ausscheiden. 600 mg bezeichnete er unter den Bedingungen der weitgehend purinfreien Standarddiät als die oberste Grenze des Normalen. Betrachtet man die vorliegenden Werte dazu im Vergleich, so ist die höhere durchschnittliche Ausscheidung zu Beginn der vorliegenden Studie durch die freigewählte Kost zu erklären. Weiterhin mag auch die bereits zu diesem Zeitpunkt erhöhte Trinkmenge einen gewissen Einfluß darauf haben, da nach DELBARRE (1967 (19)) eine vermehrte Diurese zu einer Erhöhung

Arbeitsgruppe	n	Ausscheidung (mg/24 h)	Diät	Bemerkung
DELBARRE 1967 (16)	106	563,4	---	Kranke
NUGENT 1952 (60)	5	487,2	Low puri- ne foods	
SEARL 1961 (72)	7	433,0	St. D.	nur Männer
SEARL 1962 (71)	6	469,0	St. D.	Gesunde
DELBARRE 1967 (17)	13	511,0	St. D.	Gesunde
DELBARRE 1967 (19)	7	758,0	---	Gesunde
WASLERN 1968 (80)	5	373,0	purinfr. F. D.	Gesunde
BOWERING 1969 (10)	2	389,5	purinfr. F. D.	Gesunde
HOLLENDER 1969 (45)	10	939,0	---	Kranke
GRUBER 1970 (38)	5	362,0	St. D.	
DELBARRE 1970 (15)	32	902,0	---	Kranke
JAKOB 1971 (46)	7	593,1	St. D.	Gesunde
PERKINS 1976 (62)	10	808,0	mod. F. D.	
eigene Ergebnisse	8	506,3	---	Gesunde

Übersicht G

Vergleich der renalen Harnsäureausscheidung der eigenen Versuchspersonen zu Versuchsbeginn unter freigewählter Kost ohne RNS Zulage mit den Werten anderer Autoren.

St.D. = Standarddiät, F.D. = Formeldiät

der Harnsäureausscheidung führt. Weitere Vergleichsmöglichkeiten mit den Ergebnissen anderer Autoren bietet Übersicht G.

c) Harnsäureausscheidung unter Belastung mit 4 Gramm RNS / die

Unter der täglichen Gabe von 4 Gramm RNS kam es zu einem deutlichen Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung bis zum 10. Versuchstag auf einen Wert von 1087,9 mg / 24 (gemittelt über alle 8 Versuchspersonen), was einer Steigerung um 114,9 % des Ausgangswertes unter freigewählter Kost bedeutet. Legt man den Mittelwert des erreichten Steady-State zugrunde, so ist die Steigerung mit 107,9 % zu beziffern. Diese Ergebnisse stehen gut in Einklang mit den Werten von anderen Autoren, die in Übersicht H zusammengestellt sind.

d) Harnsäureausscheidung nach einmaliger Gabe von Synthesehemmern (300 mg Allopurinol bzw. Thiopurinol)

Seit einer Reihe von Jahren ist bekannt, daß es sowohl unter Allopurinol wie auch unter Thiopurinol zu einer Abnahme der renalen Harnsäureausscheidung pro 24 Stunden kommt. Unter anderem wurde dies in Untersuchungen von DELBARRE (1968 (18/20)), (1965 (21)), (1967 (16)), SERRE (1970 (73)) und GRAHAME (1973 (32)) (vgl. Übersicht J) immer wieder gefunden, wobei jedoch die Angaben bezüglich der Höhe dieses Effektes zum Teil stark differieren. Nur BOWE-RING (1969 (10)) hat unter ähnlichen Versuchsbedingungen wie den hier angewandten gearbeitet, während alle anderen Autoren ihre Werte von gichtkranken Patienten gewannen. Im Gegensatz hierzu ließ sich in der vorliegenden Arbeit nach einmaliger Gabe der Synthesehemmer keine signifikante Senkung der 24 Stunden-Harnsäureausscheidung sichern (vgl. Tabelle 29). Dafür kommen mehrere verschiedene Ursachen in Frage: Alle vorgenannten Autoren hatten die Synthesehemmer über einen längeren Zeitraum gegeben und erst nach dieser Zeit war ein Steady-State der Harnsäureausscheidung auf einem niedrigeren Level erreicht worden. So berichtet beispielsweise PERMANETTER (1976 (62)), daß das Minimum der renalen Ausscheidung unter Thiopurinol erst am 8. Tag nach Gabe beobachtet werden konnte, was möglicherweise mit einem kumulativen Effekt erklärt werden könnte, welcher natürlich

Arbeitsgruppe	n	Harn mg/24 h	Anstieg %	RNS-Bel. g/ die	Dist
NUGENT 1959 (60)	5	876,8	79,96	4	Low purine foods
SEEGMILLER 1962 (71)	5	987,3	110,6	4	St. D.
WASLIE 1962 (80)	5	939	151	4	F. D.
BOWERING 1969 (10)	6	1702	337	8	F. D.
GRÖBNER 1970 (38)	5	839	131,8	4	St. D.
WASLIE 1970 (81)	7	942	139	5	F. D.
JAKOB 1972 (46)	5	936	58	4	mod. F.D.
PE MAYETTE 1976 (62)	10	1422	76	4	mod.F.D.
eigene Ergebnisse	8	A 1087,9 B 1052,6	114,9 107,9	4	1. St.D. 2.mod.F.D.

ÜBERSICHT H Anstieg der Harnsäureausscheidung unter RNS - Belastung im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren. Der Wert A bei den eigenen Ergebnissen stellt den Mittelwert des 10. Versuchstages dar, der Wert B gibt den mittleren Wert des Steady-State (8.,9., und 10. Versuchstag) an.

Arbeitsgruppe	ALLOPURINOL			THIOPURINOL		
	n	Dosis(mg/d)	o.S. m.S.	n	Dosis(mg/d)	o.S. m.S.
DELBARRE 1968 (18)				28	200-300	570 400
DELBARRE 1963 (20)	19	200	560 363	11	200	603 413
SERRE 1970 (73)	32	300	717 474	32	300	802 553
GRALLAME 1973 (32)				1	400	660 315
DELBARRE 1965 (21)	28	200	410 280			
PERMANETTER 1976 (62)	5	300	1464 954	5	300	1287 912
DELBARRE 1967 (16)	106	261	563 324			
BOWERING 1969 (10)	2	100	1702 857			
HOLLÄNDER 1969 (45)	10	285	999 530			

ÜBERSICHT]

Ergebnisse anderer Autoren für die renale Harnsäureausscheidung vor und unter Verabreichung von Synthesehemmern in mg/ 24 h. n = Zahl der Patienten, o.S. (bzw. m. S.) = Werte ohne (bzw. mit) Synthesehemmern, % = Abnahme in Prozent des Ausgangswertes.

bei einer einmaligen Gabe nicht in Frage kommt. Weiterhin mag auch die Phasenverschiebung der Urinsammelperioden, wie sie im Teil Ergebnisse ausführlich dargelegt ist, hier einen mindernden Einfluß auf den Effekt ergeben.

Schließlich muß noch darauf hingewiesen werden, daß das Einzelverhalten der Harnsäureausscheidung nach Gabe der Synthesehemmer außerordentlich verschiedene Reaktionen bei den verschiedenen Versuchspersonen zeigte. So kam es bei VP 5, VP 7 und VP 8 bereits am 11. Versuchstag zu einem deutlichen Abfall dieses Parameters, während bei VP 2, VP 3 und VP 4 am Tag der Medikation erst ein vorübergehender Anstieg zu verzeichnen war, der erst einen Tag später von einem einheitlichen Abfall gefolgt wurde. Bei VP 1 und VP 6 war dieser vorübergehende Anstieg sogar 2 Tage lang feststellbar, wobei auffällt, daß beide Personen mit ihrem Ausgangsharnsäureplasmaspiegel zu Beginn des Versuches im Bereich der oberen Normgrenze gelegen waren, wohingegen die 3 VP, bei denen bereits am Tag der Gabe ein Abfall der Harnsäureausscheidung zu registrieren war, alle drei zu Beginn des Versuches die niedrigsten Plasmakonzentrationen aufzuweisen hatten. Der vorübergehende Anstieg am 11. Tag, gefolgt von einem Abfall am 12. Tag, war bei zwei Brüdern, welche an dem Versuch teilnahmen, zu beobachten, die zu Versuchsbeginn nahezu identische Plasmakonzentrationen für Harnsäure hatten. Der zeitliche Ablauf der pharmakologischen Wirkung scheint also bei den verschiedenen Personen nicht phasensynchron aufzutreten, was zur Folge hätte, daß der ohnehin geringe Effekt nach einer nur einmaligen Gabe, der bei einem Teil des Testkollektivs sofort eintritt, überlagert wird durch einen vorübergehenden gegenläufigen Effekt bei anderen Personen der Gruppe und umgekehrt der verzögert eintretende Abfall bei diesen wiederum im Mittel kaschiert wird durch den bei jenen schon wieder zu beobachtenden Anstieg.

Diese verschiedenen Reaktionsweisen waren der Anlaß dafür, die tägliche Harnsäureausscheidung der Einzelpersonen in den Abbildungen XX - XXIII getrennt darzustellen. Selbstverständlich handelt es sich hierbei um eine rein deskriptive Darstellungsweise, die keinerlei Anspruch darauf erheben kann, mehr zu sein als nur die Beschreibung statistischer Streuungen zwischen den verschiedenen Versuchspersonen.

Dennoch soll hier der Versuch unternommen werden, eine - unter allen Vorbehalten - denkbare Erklärung dafür zu geben, warum bei einigen Versuchspersonen nach Gabe der Synthesehemmer ein vorübergehender Anstieg der Harnsäureausscheidung beobachtet werden konnte. Hierzu muß allerdings kurz auf die Wirkungsmechanismen der beiden Pharmaka eingegangen werden. Der wichtigste Angriffspunkt von Allopurinol ist die Hemmung der Xanthinoxidase (QYNGAARDEN, 1970 (84), FRAYHA, 1971 (29), KELLEY, 1970 (52), HITCHINGS, 1966 (43), LESCH, 1970 (55)). SERRE (1970 (73)) und DELBARRE (1965 (21)) wiesen die Xanthinoxidasehemmung in vitro nach. Auch Thiopurinol hemmt zumindest in vitro die Xanthinoxidase. Dazu ist jedoch mit $3,72 \times 10^{-6}$ Mol eine bedeutend größere Konzentration nötig als von Allopurinol ($2,91 \times 10^{-6}$ Mol), um eine 50 %ige Hemmung zu erreichen. Die Zahlen stammen aus der Arbeit von DELBARRE (1968 (20)). CARTIER (1973 (12)) kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Bei Allopurinol sprechen SORRENTINO (1970 (75)), CARTIER (1973 (12)) und DELBARRE (1965 (21)) von einer kompetitiven Hemmung. Aufgrund von in vitro Versuchen mit Xanthinoxidase aus Milch beschreibt MASSEY (1970 (58)) den Mechanismus der Enzymhemmung. Danach reduziert Allopurinol, wie auch andere an C-6 nicht substituierte Pyrazolo (3,4-d) Pyrimidine die Oxidations-Reduktionsgruppe der Xanthinoxidase. Hierbei entsteht Alloxanthin (4,6 - Dihydroxypyrazolo (3,4-d) pyrimidin), welches mit dem teilweise reduzierten Enzym einen Komplex bildet. Wahrscheinlich geschieht dies über das enzymgebundene Molybdän. MASSEY (1970(58)) vertritt die Ansicht, daß Alloxanthin der eigentliche Enzymhemmer ist. Dies ist aber nur möglich, wenn das Enzym in reduzierter Form vorliegt. Die Reduktion wird entweder durch die Zugabe von Allopurinol oder auch von Xanthin, dem natürlichen Substrat der Xanthinoxidase, erreicht. HITCHINGS erkannte schon 1966 (43) die Bedeutung von Alloxanthin als Enzymhemmer. Die Xanthinoxidaseaktivität ist zum Teil durch Xanthin induzierbar. Nach den obigen Ausführungen lag die Befürchtung nahe, der gleiche Effekt könne sich auch unter Allopurinol einstellen. HITCHINGS (1966 (43)) konnte dies jedoch nicht bestätigen. Möglicherweise kommt es jedoch bei manchen Personen dennoch bei einer einmaligen Gabe der Synthesehemmer für sehr kurze Zeit zu einer Enzyminduktion der Xanthinoxidase, womit der vorübergehende Anstieg der Harnsäureausscheidung bei einem Teil un-

seres Versuchskollektives zu erklären wäre. Letztlich jedoch muß diese Frage offen bleiben.

Bezüglich der einzelnen Sammelperioden findet sich die Mitteilung von ZÖLLNER (1960 (87)) bestätigt, wonach diese während eines Tages erheblichen Schwankungen unterliegt (vgl. Tabelle 28 und 30). Die statistischen Überprüfungen dieses Parameters finden sich im Kapitel Statistik.

3. Harnsäureclearance

Zu Versuchsbeginn lag die mittlere Harnsäure-Clearance aller 8 Personen bei 9,097 ml / min und korrelierte somit recht gut mit den Ergebnissen anderer Autoren (ZÖLLNER et. al., 1970 (90): $8,55 \pm 0,9$ ml / min, NUGENT and TYLER, 1959 (60): $8,5 \pm 1,2$ ml, SEEGMILLER, 1962 (71): 8,37 ml / min, JAKOB, 1972 (46): 9,26 ml / Min). Der mittlere Fehler war in der Gruppe A - bedingt durch die extrem abweichenden Werte von VP 1 (2,967 ml / min) und VP 5 (21,33 ml / min) - mit $\pm 4,2$ ml / min deutlich höher als in der Gruppe T ($\pm 1,8$ ml / min). Unter Belastung mit 4 Gramm RNS betrug die Harnsäure-Clearance (Mittelwert der 4 gemessenen Tage) 7,34 ml / min für alle VP. SEEGMILLER (1962 (71)) und NUGENT (1959 (60)) geben unter 4 Gramm RNS-Zulage eine Steigerung auf 11,50 bzw. 12,50 ml / min an. Hierzu muß jedoch angemerkt werden, daß die Ergebnisse dieser beiden Autoren auf sogenannten Clearance-Versuchen (kurzfristige Belastung der VP mit großen Flüssigkeitsmengen) basieren, wobei bei sehr hohen Filtrationsmengen die prozentuale Nettorückresorption abfällt und somit mehr Harnsäure im Urin ausgeschieden wird. Dies kommt in einer Erhöhung der Harnsäureclearance zum Ausdruck. Dagegen stehen die hier gewonnenen Ergebnisse gut in Einklang mit JAKOB (1972 (46)), der die Clearance ebenfalls über den ganzen Tag gemessen hat, und mit 9,48 gegenüber 9,20 ml / min ebenfalls keine signifikante Steigerung unter exogener Belastung mit 4 Gramm RNS finden konnte. Im Mittel über die 4 Meßtage (VT 4, VT 8, VT 9 und VT 10) unter RNS-Gabe lag die Harnsäure-Clearance in der Gruppe A bei 7,033 ml / min, in der Gruppe T bei 7,648 ml / min. Nach Gabe der Synthesehemmer erfolgte die Sammlung in mehreren Tagesportionen. Ein Vergleich der während

einer einzigen Sammelperiode gemessenen Clearance mit den über jeweils 24 Stunden gewonnenen Vorwerten ist wegen der erheblichen Tagesschwankungen nicht möglich bzw. nicht zulässig. Rechnet man jedoch die Einzelwerte eines Tages unter Berücksichtigung der jeweiligen Sammeldauer (aus Tabelle 31) um auf einen mittleren Wert über den ganzen Tag, so ergibt sich folgendes Bild: Am Tag der Gabe der Synthesehemmer kommt es in der Gruppe A zu einer Steigerung auf 9,923 ml / min, was eine Erhöhung der Harnsäureclearance um 41,1 % gegenüber dem mittleren Vorwert bedeutet, in der Gruppe T auf 11,857 ml / min (Erhöhung um 55,04 %). Dieser Anstieg erreicht am 12. Versuchstag in beiden Gruppen zeitgleich ein Maximum mit 12,0025 ml / min (= Steigerung um 70,66 %) in der Gruppe A bzw. mit 12,2213 ml / min (= Steigerung um 59,8 %) in der Gruppe T. Die Werte des 13. Versuchstages bedeuten mit 9,173 ml / min der Gruppe A lediglich mehr eine Erhöhung um 30,43 % bzw. mit 9,569 ml / min in der Gruppe T um 25,12 %. Am 14. Versuchstag ist der Meßwert in der Gruppe A noch um 8,6 % gegenüber dem mittleren Vorwert erhöht, während die Gruppe T diesen um 8,9 % unterschreitet.

4. Harnsäureclearance in Prozent des glomerulären Filtrates

Betrachtet man den Mittelwert der beiden Vortage vor Gabe des Synthesehemmer als Bezugspunkt, so ergeben sich folgende Steigerungen dieses Sekundärparameters nach der Gabe: (jeweils prozentuale Steigerung gegenüber dem mittleren Vorwert = 100 %) Gruppe A: 11. VT: 19,7 %, 12. VT 57,00 %, 13. VT: 25,49 %. Gruppe T: 11. VT: 8,08 %, 12. VT: 51,86 %, 13. VT: 18,06 %. Damit ist das Maximum am 12. Versuchstag bei beiden Gruppen in der gleichen Größenordnung anzusetzen.

5. Kreatininausscheidung im Urin

Da die Kreatininausscheidung im Urin pro 24 Stunden bei einer Normalperson unter gleichbleibender Belastung an allen Tagen konstant ist, diene sie in erster Linie als Überprüfungskriterium der Sammelgenauigkeit. Die Konstanz der Ausscheidung konnte auch im vorliegenden Versuch bestätigt werden (vgl. Teil Ergebnisse). Da weder mit der RNS-Gabe, noch mit der Gabe der Synthesehemmer ein gesetzmäßiger Zusammen-

hang zu eruieren war, wird hier auf eine weitere kritische Erörterung verzichtet.

6. Kreatinin-Clearance

Das Verhalten dieses Parameters ist im Teil Ergebnisse ausführlich beschrieben und in Abbildung XL graphisch dargestellt. Die zugehörige rechnerische Bewertung findet sich im Kapitel Statistik.

7. Orotsäureausscheidung im Urin

a) Vorbemerkung

Die in dieser Arbeit angewandte Methode zur Orotsäurebestimmung nach STAJNER et. al. (1968 (76)) war von den Autoren ursprünglich zur Messung im Serum konzipiert worden. KLIMMEK konnte 1973 (53) zeigen, daß mit diesem Verfahren auch eine Bestimmung im Urin möglich ist. Allerdings konnte er in Wiedergewinnungsversuchen zeigen, daß mit dieser Methode maximal 86 % (gegenüber minimal 74,3 %) der eingesetzten Orotsäure wiedergewonnen werden können, wobei die Wiedergewinnung bei kleineren Mengen eher etwas günstiger ausfiel.

b) Orotsäureausscheidung unter Ausgangsbedingungen

Unter freigewählter Kost lag die tägliche Orotsäureausscheidung der 5 untersuchten Personen im Durchschnitt bei 3,34 mg / 24 Stunden, wobei VP 8 mit 5,45 mg / 24 h den höchsten, VP 5 mit 2,35 mg / 24 h den niedrigsten Wert aufwies. KLIMMEK (1973 (53)), dessen Messungen nach derselben Methode durchgeführt wurden, gibt unter gleichen Bedingungen mittlere Tagesausscheidungen von 1,61 mg, 4,03 mg, 4,45 mg und 5,11 mg Orotsäure / 24 h bei vier Versuchspersonen an. Berücksichtigt man, daß Orotsäure und Orotidin aus methodischen Gründen als "Orotsäure" zusammengefaßt wurden, findet man in der Größenordnung eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen anderer Autoren (LOTZ et. al., 1963 (57)), die im Urin von Normalpersonen nach säulenchromatographischer Trennung von Orotsäure und Orotidin im Mittel 9 Mikromol = 1,4 mg Orotsäure und 9 Mikromol = 2,5 mg Orotidin

pro 24 Stunden fanden. FOX et. al. (1970 (27)) geben für Normalpersonen 2 bis 4 mg Orotidin / 24 Stunden an.

c) Orotsäureausscheidung unter Diät und 4 Gramm RNS

Unter anfänglicher Standarddiät und anschließender modifizierter Formel-Diät sowie unter täglicher Gabe von 4 Gramm RNS konnte keine signifikante Veränderung der Orotsäureausscheidung beobachtet werden. Im Mittel über die 5 Meßtage bis zum 10. Versuchstag lag die Ausscheidung in der Gruppe A bei $123,51 \pm 3,86$ (= mittlerer Fehler) Mikrogramm / h bei einer Standardabweichung von $\pm 8,64$ Mikrogramm / h, in der Gruppe T $177,008 \pm 11,21$ Mikrogramm / h bei einer Standardabweichung von 25,08 Mikrogramm / h. Auch KLIMMEK (1973 (53)) konnte in seiner Arbeit keine Beeinflussung der Orotsäureausscheidung unter RNS-Zufuhr und Diät finden.

d) Orotsäureausscheidung unter einmaliger Gabe der Synthesehemmer

da) Allopurinol

Im Mittel über die drei Sammelperioden kam es in der Gruppe A am 11. Versuchstag zu einer Ausscheidung von 443,7 Mikrogramm / Stunde, was einer Steigerung um 259,94 % des mittleren Vorwertes gleichkommt. Vergleichsweise beschreibt KLIMMEK (1973 (53)) bei 2 Versuchspersonen einen Anstieg am ersten Tag der Einnahme von ebenfalls 300 mg Allopurinol von 3,93 mg / 24 h auf 7,25 mg / 24 h bzw. von 5,1 mg / 24 h auf 7,6 mg / 24 h. Hier wird auch darauf verwiesen, daß sich ein Steady-State unter Weiterverabreichung des Medikamentes erst am 4. Tag der Einnahme einstellte. Mit einem Steigerungsfaktor der Orotsäureausscheidung unter 300 mg Allopurinol von 3,59 befinden sich die Ergebnisse dieser Arbeit in recht gutem Einklang mit den Werten der vorgenannten Arbeit (Faktoren von 3,68 bzw. 3,58). Mit der spektrophotometrischen Methode nach STAJNER (1968 (76)) ließ sich die Beobachtung von FOX et. al. (1970 (27)), KELLEY et. al. (1970 (50)) sowie von ZOLLNER und GROBNER (1971 (93)) bestätigen, daß Allopurinol die Ausscheidung von Orotsäure im Urin steigert.

ZÖLLNER und GRÖBNER (1971 (93)) fanden bei Gabe von 400 mg Allopurinol / die bei niedriger Purinzufuhr einen Anstieg der Orotsäureausscheidung von Kontrollwerten bei 3 mg / 24 Stunden auf 20 mg / 24 Stunden. Unter Gabe von 4 Gramm RNS sank die Ausscheidung auf unter 10 mg / 24 h. Die Zunahme der Orotsäureausscheidung unter Allopurinol und RNS-Gabe entsprach damit größenordnungsmäßig der Steigerung im vorliegenden Versuch. Die in vorgenannter Arbeit weiterhin geäußerte Ansicht, daß die durch Allopurinol hervorgerufene Steigerung der renalen Orotsäureausscheidung durch große Mengen RNS beseitigt wird ("allopurinol-induced orotaciduria is virtually abolished by large amounts of dietary RNA"), konnte naturgemäß bei einer einmaligen Medikamentengabe nicht nachvollzogen werden. Am 12. Versuchstag nämlich zeigte sich bereits wieder eine abfallende Tendenz, wobei die Ausscheidung mit 310,4 Mikrogramm / h lediglich mehr um 151,3 % (entspricht einem Steigerungsfaktor von 2,51) gegenüber dem mittleren Vorwert erhöht war, während am 13. und 14. Tag mit Ausscheidungswerten von 178,7 Mikrogramm / h bzw. 163,8 Mikrogramm / h nur mehr prozentuale Steigerungen von 44,68 % (= Faktor 1,44) bzw. 32,62 % (= Faktor 1,32) zu verzeichnen waren.

db) Thiopurinol

Nach der Gabe von Thiopurinol war ein wesentlich niedrigerer Anstieg der Orotsäureausscheidung zu beobachten als in der Vergleichsgruppe. Die Steigerung am 11. Versuchstag lag mit 69,54 % (entspricht einem Faktor von 1,69) gegenüber dem mittleren Vorwert um 189,7 % tiefer als diejenige der Gruppe A. Auch an den folgenden Tagen wurden die Vergleichswerte der Gruppe A bei weitem nicht erreicht: Die prozentuale Erhöhung am 12. Tag betrug 32,21 % (= Faktor 1,32), am 13. Tag 25,43 % (= Faktor 1,25), während am 14. Tag die Ausscheidung zwar noch um 15,14 % (= Faktor 1,15) über dem mittleren Vorwert lag, dabei aber bereits wiederum den Streubereich der Werte vor Thiopurinolgabe erreicht hatte. Die unterschiedliche Reaktion der Orotsäureausscheidung nach Gabe der Synthesehemmer ließ sich auch statistisch signifikant nachweisen. (F-Wert von 12,19 bei einem tabellierten F-Wert für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit von 8,10).

8. Renale Oxypurinausscheidung

Dieser Parameter wurde jeweils lediglich bei einem Vertreter jeder Gruppe gemessen. Daher war eine Berücksichtigung im Kapitel Statistik nicht möglich, weshalb die Meßwerte in graphischen Einzeldarstellungen festgehalten wurden.

a) Versuchsperson 1 (Gruppe Allopurinol)

Der Ausgangswert für Oxypurinausscheidung bei VP 1 lag unter freigewählter Kost und ohne RNS-Zulage bei 26,95 mg / 24 h. Im Mittel über die gesamte Vorperiode bis zum 10. Versuchstag ergab sich eine mittlere Ausscheidung von $30,557 \pm 3,52$ (= mittlerer Fehler) mg / 24 h bei einer Standardabweichung von $\pm 7,88$ mg / 24 h, d.h. es war keine eindeutige Beeinflussung durch die RNS-Gabe feststellbar. Auch PERMANETTER (1976 (62)) konnte unter gleichen Versuchsbedingungen keine Abhängigkeit finden. Nach einmaliger Gabe von 300 mg Allopurinol kam es am 11. Versuchstag zu einer Steigerung der Oxypurinausscheidung auf 90,96 mg / 24 h (Summe der 3 Sammelperioden), was einem Anstieg um 197,66 % des Ausgangswertes entspricht. Hierbei war das Maximum bereits innerhalb der ersten 7 Stunden nach der Gabe mit einem Wert von umgerechnet 5,253 mg / 1 h erreicht, was 412,58 % des mittleren 1-Stundenwertes der Vorperiode gleichzusetzen ist. Zum Vergleich sind die Ergebnisse anderer Autoren in Übersicht K zusammengestellt. Hierzu allerdings ist anzumerken, daß nur die Ergebnisse von BOWERING (1969 (10)) sowie die von PERMANETTER (1976 (62)) von gesunden Versuchspersonen stammen. Zusätzlich sind nicht gleiche Ausgangsbedingungen bezüglich der Diät sowie der Bestimmungsmethode vorhanden. CHALMERS et. al. (1968 (13)) fand bei 5 gesunden Versuchspersonen unter einer Diät mit 110 mg Purinen im Mittel eine Oxypurinausscheidung von 18 mg / 24 h. Nach täglicher Gabe von 600 mg Allopurinol kam es zu einer Steigerung auf etwa zehnfache Werte (174,5 mg / 24 h). SWEETMAN et. al. (1969 (78)) geben bei einer Dosis von 15 mg Allopurinol pro kg Körpergewicht (was bei einem 70 kg schweren Menschen 1050 mg / Tag entspräche) für Urin 10- bis 20-fache Werte gegenüber Kontrollwerten an. KLIMMEK (1973 (53)) erreichte eine ähnliche Steigerung durch nur 300 mg Allopurinol.

Arbeitsgruppe	ALLOPURINOL			THIOPURINOL		
	n	Dosis mg/d.	m. S.	m. S.	Dosis mg/d	%
GRAMME 1973 (32)					1	400
DELBARRE 1970 (15)	35	200	25,0	101,0	362	161
KELLEY 1970 (52)	2	400	29,9	78,0	161	2931
BOWERING 1969 (10)	2	100	14,5	439,5	2931	
DELBARRE 1968 (20)	40	200	31,0	150,0	387	19
DELBARRE 1968 (18)	19	200	27,8	115,0	300	10
DELBARRE 1967 (16)	106	261	25,7	131,0	410	
DELBARRE 1965 (21)	8	200	24,0	63,0	150	
PERMANETTLER 1976 (62)	5	300	9,5	291,0	3055	5
Eigene Ergebnisse	1	300	30,5	90,9	197,6	1
					300	17,6
					25,4	44,5
					12,6	26

ÜBERSICHT K Renale Oxypurinausscheidung in mg/ 24 h mit (= m.) und ohne(= o.) Syntheschemmer (= S.) im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren. n = Zahl der Patienten, % = prozentuale Steigerung gegenüber dem Ausgangswert.

Dieser scheinbare Widerspruch in der Größenordnung läßt sich dadurch erklären, daß KLIMMEK zu seiner Basiskost 3 Gramm RNS / die gab, denn nach ZÖLLNER et. al. (1972 (91)) sowie nach GRIEBSCH und ZÖLLNER (1970 (37)) besteht eine positive Korrelation zwischen der RNS-Menge in der Nahrung und dem Anstieg der Oxypurinausscheidung.

Zu all diesen Vergleichswerten muß jedoch angemerkt werden, daß sie jeweils nach längerer Gabe von Allopurinol gewonnen wurden. Betrachtet man jedoch die Steigerung am ersten Tag der Medikamentengabe, so ergibt sich folgendes Bild: KLIMMEK (1973 (53)) findet an 7 (bzw. 6) Tagen einer allopurinolfreien Vorperiode bei VP 1 einen Durchschnittswert von 16,87 mg / 24 h (bzw. bei VP 2 von 9,23 mg / 24 h). Die Einzelwerte der Vorperiode zeigen jedoch in diesem Versuch wesentlich stärkere Streuungen um den Mittelwert als bei VP 1 in der vorliegenden Studie. Am 1. Tag, an dem KLIMMEK 300 mg Allopurinol gegeben hatte, stiegen die Ausscheidungen seiner beiden Versuchspersonen auf 113 mg / 24 h (VP 1) bzw. 87,35 mg / 24 h (VP 2). Dies deckt sich recht gut mit dem hier gefundenen Wert von 90,96 mg / 24 h. PERMANETTER (1976 (62)) fand für den ersten Tag der Gabe von 300 mg Allopurinol im Mittel über 5 Versuchspersonen 166,6 mg / 24 h.

b) Versuchsperson 2 (Gruppe Thiopurinol)

Während der Vorperiode bis zum 10. Versuchstag betrug die mittlere Oxypurinausscheidung bei VP 2 $17,63 \pm 4,96$ (= mittlerer Fehler) mg / 24 h bei einer Standardabweichung von $\pm 11,09$ mg / 24 h. Damit war die Streuung wesentlich größer als vergleichsweise bei VP 1. Unter Gabe von 4 Gramm RNS war vorübergehend ein starker Anstieg der Ausscheidung bis zu einem Maximum von 36,58 mg / 24 h am 8. Versuchstag zu beobachten, der sich bis zur Gabe von Thiopurinol wieder zu Ausgangswerten senkte. Ein kausaler Zusammenhang mit der RNS-Gabe läßt sich jedoch bei einer Einzelperson naturgemäß nicht sichern, obgleich er nach Angaben aus der Literatur durchaus möglich erscheint: KELLEY (1970 (52)) fand bei zwei Patienten eine Abhängigkeit der Oxypurinausscheidung von der exogenen Purinzufuhr: Unter

purinfreier Diät stellte sich eine Abnahme der enalen Ausscheidung von 29,9 mg / 24 h auf 9,9 mg / 24 h also um 67 % ein. Am 11. Versuchstag nach Gabe von 300 mg Thiopurinol lag die Ausscheidung bei VP 2 mit 25,45 mg / 24 h um 43,36 %, am 12. Tag sogar mit 31,47 mg / 24 h um 78,52 % über dem mittleren Vorwert. Aus diesen Einzelmessungen kann jedoch keineswegs auf einen pharmakologischen Effekt in dieser Größenordnung geschlossen werden, da sämtliche Einzelwerte nach Gabe von Thiopurinol im selben Streubereich liegen wie er bereits auch in der Vorperiode zu finden war. Lediglich die Ausscheidung des 12. Versuchstages überschreitet knapp die Ein-Sigma-Grenze der Vorperiode nach oben, er liegt jedoch noch deutlich unter dem Meßwert des 8. Tages. Aus dieser Sicht ist auch der scheinbare Widerspruch, wie er sich in Übersicht K im Vergleich zu anderen Autoren darstellt, zu beurteilen. Zusätzlich müssen auch hier wiederum verschiedene Diätbedingungen sowie verschiedene Meßmethoden in Rechnung gestellt werden. Auch sind die Vergleichswerte jeweils nach längeren Gaben der Synthesehemmer ermittelt worden. Eine bessere Vergleichsmöglichkeit bietet die Angabe von PERMANETTER (1976 (62)), der im Mittel über 5 Versuchspersonen am ersten Tag nach Gabe von 300 mg Thiopurinol eine Oxypurinausscheidung von 17,49 mg / 24 h beschreibt, wobei die Werte der Vorperiode zwischen 5,13 mg / d und 20,37 mg / d schwanken.

Als auffallendstes Ergebnis im Vergleich der beiden Synthesehemmer ist also festzuhalten, daß es offensichtlich unter Gabe von Thiopurinol höchstens zu einer minimalen Mehrausscheidung für Xanthin und Hypoxanthin kommt, während bei Allopurinol ein deutlicher Anstieg dieser Größe feststellbar ist - selbstverständlich nur soweit sich für Einzelpersonen eine Aussage treffen läßt.

III. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die grafisch dargestellten zeitlichen Verlaufskurven der einzelnen Parameter des Versuchs wurden mit einem varianz-analytischen Test nach KOLLER, der auf Streuungszerlegung unter Berücksichtigung der einzelnen Komponenten des Versuchs beruht, überprüft. Die Zerlegbarkeit der Streuungen folgt der Modellgleichung

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk}$$

Y_{ijk} ist der Beobachtungswert der k-ten Versuchsperson der i-ten Behandlung zum j-ten Zeitpunkt. Der Beobachtungswert setzt sich demnach zusammen aus dem Gesamtmittel μ + Behandlungswirkung (α_i) + Zeitwirkung (β_j) + Wechselwirkung $(\alpha\beta)_{ij}$ + Versuchsfehler (e_{ijk}) .

Unter der Voraussetzung, daß die Versuchsfehler e_{ijk} unabhängig und normalverteilt sind, werden die Hypothesen

$$H_1: \alpha_i = 0 \text{ (Niveauihomogenität der Verlaufskurve)}$$

$$H_2: (\alpha\beta)_{ij} = 0 \text{ (Formhomogenität der Verlaufskurve)}$$

geprüft. Diese Hypothesen können nicht aufrecht erhalten werden, wenn die aus der Streuungszerlegung ermittelten

Durchschnittsquadrate die einzelnen Versuchsbestandteile betreffend, dividiert durch den Versuchsfehler einen F-Wert ergeben, der auf dem vorausgesetzten Signifikanzniveau den tabellierten Wert der F-Verteilung erreicht oder überschreitet. Die Ergebnisse der Streuungszerlegung sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengefaßt. Zeile 2 entspricht dem Behandlungseffekt, der das Kurvenniveau bedingt und Zeile 4 entspricht der Wechselwirkung aus Behandlung und Zeit, wodurch die Form des Kurvenverlaufs hervorgerufen wird.

Harnsäurekonzentration im Plasma (mg/100 ml)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	378.74	14	27.05	20.50	2.52
2 Zwischen den Behandlungen	2.34	1	2.34	1.77	6.96
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behndl.	120.77	6	20.13	15.25	3.04
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	7.97	14	0.57	0.43	2.32
Rest (Versuchsfehler)	110.85	84	1.32		
gesamt	620.66	119			

Beurteilung: Die Harnsäurekonzentrationen werden durch die Gabe von ALLOPURINOL bzw. THIOPURINOL signifikant beeinflusst, die Unterschiede zwischen den Zeiten (1) sind statistisch gesichert. Die mittleren Konzentrationen (2) unterscheiden sich bei zudem annähernd gleichen zeitlichen Kurvenverlauf (4) nicht. Die Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Harnsäurespiegeln der einzelnen Versuchspersonen innerhalb jeder Substanzgruppe sind signifikant.

Kreatinin-Clearance (ml/min)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	177205.9	15	11813.7	15.06	2.26
2 Zwischen den Behandlungen	14887.9	1	14887.9	18.98	6.90
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behndl.	9109.1	6	1518.2	1.93	2.99
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	18546.8	15	1236.5	1.58	2.26
Rest (Versuchsfehler)	70613.4	90	784.6		
gesamt	290362.9	127			

Beurteilung: Die Kreatinin-Clearance ändert sich vor Gabe von ALLOPURINOL bzw. THIOPURINOL signifikant in Abhängigkeit von der Zeit (1). Die Wirkungen der Behandlungen sind, bezogen auf die mittleren Clearances, verschieden (2), der zeitliche Kurvenverlauf für beide Substanzen dagegen gleich (4). Die Streuung der einzelnen Versuchspersonen innerhalb der Behandlungsgruppen ist unbedeutend (3).

Harnsäureausscheidung (mg/24h)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	2363801.0	8	295475.1	8.52	2.90
2 Zwischen den Behandlungen	143184.6	1	143184.6	4.13	7.19
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behandl.	769491.8	6	128248.6	3.70	3.20
4 Wechselwirkung Behandl.-Zeit	182776.7	8	22847.1	0.66	2.90
Rest (Versuchsfehler)	1664750.0	48	34682.3		
gesamt	5124003.0	71			

Beurteilung: Die Harnsäureausscheidung ändert sich, statistisch signifikant, in Abhängigkeit von der Zeit (1). Die ausgeschiedenen Mengen unterscheiden sich im Mittel nicht zwischen den Substanzgruppen (2). Innerhalb der Gruppen ist die Ausscheidung bei nicht allen Versuchspersonen gleich (3). Die zeitlichen Verlaufskurven sind gleich (4).

Harnsäureausscheidung während der Sammelperioden (mg)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	14200885.50	15	946725.7	45.24	2.21
2 Zwischen den Behandlungen	81487.9	1	81487.9	3.89	6.91
3 Zwischen den Vp. innerhalb Behandl.	440233.9	6	73372.3	3.51	3.01
4 Wechselwirkung Behandl.-Zeit	260013.3	15	17334.2	0.83	2.21
Rest (Versuchsfehler)	1883467.0	90	20927.4		
gesamt	16866088.07	127			

Beurteilung: Die Variation zwischen den Zeiten, bedingt durch die Behandlung, ist signifikant (1). Die durchschnittliche Harnsäureausscheidung während der Sammelperioden ist in beiden Substanzgruppen gleich hoch (2), zudem weisen die Kurven gleichen Verlauf auf (4). Die Unterschiede zwischen den Versuchspersonen innerhalb der Gruppen ist signifikant.

Varianz	Harnsäureausscheidung (mg/h)				
	SAQ	FG	DQ	f	F 1%
1 Zwischen den Zeiten	9714.2	15	647.6	5.11	2.24
2 Zwischen den Behandlungen	517.8	1	517.8	4.09	6.93
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behndl.	2513.6	6	418.9	3.31	3.01
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	1844.2	15	122.9	0.97	2.24
Rest (Versuchsfehler)	11405.7	90	126.7		
gesamt	25995.5	127			

Beurteilung: Die Variation zwischen den Zeiten, bedingt durch die Behandlung, ist signifikant (1). Die durchschnittliche Harnsäureausscheidung während der Sammelperioden ist in beiden Substanzgruppen gleich hoch (2), zudem weisen die Kurven gleichen Verlauf auf (4). Die Unterschiede zwischen den Versuchspersonen innerhalb der Gruppen ist signifikant (3).

Varianz	Harnsäure-Clearance (ml/min)				
	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	993.4	15	66.2	7.29	2.24
2 Zwischen den Behandlungen	7.2	1	7.2	0.79	6.93
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behndl.	949.1	6	158.2	17.41	3.01
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	134.9	15	9.0	0.99	2.24
Rest (Versuchsfehler)	817.6	90	9.1		
gesamt	2902.2	127			

Beurteilung: Signifikante Unterschiede zwischen den Zeiten (1) bei gleich hohen (2) und gleichförmigen Kurvenverläufen (4). Die Versuchspersonen weisen eine hohe Variation innerhalb der Substanzgruppe auf (3).

Varianz	Harnsäure-Clearance bezogen auf glomeruläres Filtrat (%)				
	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	890.4	15	59.4	8.67	2.24
2 Zwischen den Behandlungen	125.6	1	125.6	18.34	6.93
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behndl.	697.3	6	116.2	17.09	3.01
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	79.0	15	5.3	0.77	2.24
Rest (Versuchsfehler)	616.0	90	6.8		
gesamt	2408.4	127			

Beurteilung: Die Harnsäure-Clearance weist zwischen den Zeiten signifikante Änderungen auf (1), wobei die Durchschnittswerte zwischen den Behandlungen signifikant verschieden sind (2). Die Versuchspersonen reagieren innerhalb der Behandlungsgruppe bedeutend unterschiedlich (3). Die Verlaufskurvenform ist für beide Substanzen gleich.

Varianz	Orotsäureausscheidung ($\mu\text{g/h}$)				
	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	697131.5	15	46475.4	7.32	2.70
2 Zwischen den Behandlungen	41707.4	1	41707.4	6.57	7.56
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behandl.	75632.4	2	37816.2	5.96	5.39
4 Wechselwirkung Behandl.-Zeit	229948.4	15	15329.9	2.42	2.70
Rest (Versuchsfehler)	190366.3	30	6345.5		
gesamt	1234785.0	63			

Beurteilung: Signifikante Unterschiede zwischen den Zeiten (1). Die Änderung der Orotsäureausscheidung in Abhängigkeit von der Zeit ist in ihrer durchschnittlichen Höhe (2) und während des Versuchsverlaufs in der Kurvenform gleich (4). Wieder ist die Variation zwischen den Versuchspersonen signifikant (3).

Zusammenfassung A:

Die in allen Kurvenverläufen zu beobachtenden Wirkung-Zeit-Effekte sind mit Ausnahme der Kreatinin-Clearance und der aus ihr errechneten Harnsäure-Clearance in % der glomerulären Filtration für beide Behandlungsgruppen gleich. Die Kurvenverläufe der Gesamtversuchszeit sind in durchschnittlicher Höhe und Form gleich. Inwieweit der Behandlungseffekt für Kreatinin- und Harnsäure-Clearance erst durch die Substanzgabe verursacht wird, läßt sich nicht ablesen.

Unter der Voraussetzung, daß sich vor Substanzgabe eine gewünschte Standardbedingung eingestellt hat, wurden die nach der Applikation beobachteten Kurvenverläufe überprüft.

Harnsäurekonzentration im Plasma (mg/100 ml)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	148.2	10	14.8	10.96	2.63
2 Zwischen den Behandlungen	2.1	1	2.1	1.56	7.08
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behandl.	78.1	6	13.0	9.62	3.12
4 Wechselwirkung Behandl.-Zeit	6.7	10	0.7	0.50	2.63
Rest (Versuchsfehler)	81.2	60	1.4		
gesamt	316.3	87			

Beurteilung: Signifikante Unterschiede zwischen den Zeiten (1), die Kurven unterscheiden sich jedoch hinsichtlich durchschnittlicher Höhe (2) und Form des Verlaufs (4) nicht voneinander. Die Streuung zwischen den Versuchspersonen innerhalb der Substanzgruppen ist signifikant (3).

Kreatinin-Clearance (ml/min)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	32277.2	10	3227.7	5.58	2.63
2 Zwischen den Behandlungen	7107.7	1	7107.7	12.29	7.08
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behandl.	9834.9	6	1639.1	2.83	3.12
4 Wechselwirkung Behandl.-Zeit	6936.2	10	693.6	1.20	2.63
Rest (Versuchsfehler)	34692.4	60	578.2		
gesamt	90848.3	87			

Beurteilung: Die Unterschiede zwischen den Zeiten sind signifikant (1). Zudem sind die durchschnittlichen Kurvenhöhen zwischen den Substanzgruppen verschieden (2). Die Streuung zwischen den Versuchspersonen ist unauffällig (3). Die Verläufe der Kurven sind in der Art homogen (4).

Harnsäureausscheidung (mg/24h)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	76785.8	3	25595.3	0.55	5.09
2 Zwischen den Behandlungen	30100.4	1	30100.4	0.64	8.29
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behndl.	256404.8	6	42734.1	0.91	4.01
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	65841.8	3	21947.3	0.47	5.09
Rest (Versuchsfehler)	843096.7	18	46838.7		
gesamt	1272229.5	31			

Beurteilung: Die Substanzen wirken in gleicher Weise auf die Höhe und die Form der zeitlichen Kurvenverläufe bei unauffälliger Streuung zwischen den Versuchspersonen.

Harnsäureausscheidung während der Sammelperioden (mg)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	3805597.0	10	380559.7	26.45	2.
2 Zwischen den Behandlungen	10945.7	1	10945.7	0.76	7.
3 Zwischen den Vp. innerhalb Behndl.	93238.5	6	15539.8	1.08	3.
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	98371.4	10	9837.1	0.68	2.
Rest (Versuchsfehler)	863211.3	60	14386.9		
gesamt	4871363.0	87			

Beurteilung: Die Substanzgaben bewirken zwischen den Zeiten (1) eine signifikante Änderung der ermittelten Werte, die sich aber in ihren durchschnittlichen Höhen (2) und der Art der Auf- und Abbewegung nicht unterscheiden (4). Die Streuung zwischen den Versuchspersonen innerhalb der Substanzgruppen ist zufällig (3).

Varianz	Harnsäureausscheidung (mg/h)				
	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	4278.9	10	427.9	2.78	2.63
2 Zwischen den Behandlungen	448.3	1	448.3	2.92	7.08
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behandl.	2209.5	6	368.3	2.40	3.12
4 Wechselwirkung Behandl.-Zeit	1529.6	10	153.0	1.00	2.63
Rest (Versuchsfehler)	9222.6	60	153.7		
gesamt	17688.9	87			

Beurteilung: Die Substanzgaben bewirken zwischen den Zeiten (1) eine signifikante Änderung der ermittelten Werte, die sich aber in ihren durchschnittlichen Höhen (2) und der Art der Auf- und Abbewegung nicht unterscheiden (4). Die Streuung zwischen den Versuchspersonen innerhalb der Substanzgruppen ist zufällig (3).

Harnsäure-Clearance (ml/min)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	644.2	10	64.4	5.72	2.63
2 Zwischen den Behandlungen	6.9	1	6.9	0.61	7.08
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behndl.	663.8	6	110.6	9.82	3.12
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	122.5	10	12.2	1.09	2.63
Rest (Versuchsfehler)	676.1	60	11.3		
gesamt	2113.5	87			

Beurteilung: Der sich wiederholende Anstieg und Abfall der Harnsäure-Clearance nach Substanzgabe ist zwischen den Sammelperioden signifikant (1). Dabei sind die durchschnittlichen Kurvenhöhen der Substanzgruppen gleich (2). Die Art des Kurvenverlaufs ist für beide Substanzen ebenfalls gleich (4). Zwischen den Versuchspersonen innerhalb der Behandlung ist die Streuung signifikant (3).

Harnsäure-Clearance bezogen auf glomeruläres Filtrat (%)					
Varianz	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	370.2	10	37.0	4.51	2.63
2 Zwischen den Behandlungen	108.5	1	108.5	13.22	7.08
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behndl.	568.6	6	94.8	11.54	3.12
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	64.6	10	6.5	0.79	2.63
Rest (Versuchsfehler)	492.5	60	8.2		
gesamt	1604.4	87			

Beurteilung: Signifikante Unterschiede zwischen den Zeiten (1) und zwischen den Substanzen (2) hinsichtlich der durchschnittlichen Höhe. Kein Unterschied in der Form des zeitlichen Verlaufs der Kurven (4). Signifikante Streuung zwischen den Versuchspersonen (3).

Varianz	Orotsäureausscheidung ($\mu\text{g/h}$)				
	SAQ	FG	DQ	F	F _{1%}
1 Zwischen den Zeiten	424968.8	10	42496.9	5.69	3.37
2 Zwischen den Behandlungen	91126.5	1	91126.5	12.19	8.10
3 Zwischen d. Vp. innerhalb Behndl.	109219.4	2	54609.7	7.31	5.85
4 Wechselwirkung Behndl.-Zeit	167215.7	10	16721.6	2.24	3.37
Rest (versuchsfehler)	149503.7	20	7475.2		
gesamt	942034.1	43			

Beurteilung: Die zwischen den Zeiten signifikant verschiedenen (1) Orotsäureausscheidungen unterscheiden sich in der Durchschnittsmenge pro Zeiteinheit zwischen den Substanzen (2). Gleichförmiger Kurvenverlauf (4). Statistisch signifikante Streuung zwischen den Versuchspersonen (3).

Zusammenfassung B:

Wenn die Harnsäureausscheidung ($\text{mg}/24\text{h}$) in keiner Weise beeinflusst wird, weisen die übrigen ermittelten Parameter des Versuchs signifikante Unterschiede zwischen den Zeiten auf. Das Kurvenniveau unterscheidet sich zwischen den Substanzgruppen statistisch signifikant für Kreatinin-Clearance, Harnsäure-Clearance in % der glomerulären Filtration und Orotsäureausscheidung. Unterschiedliche Steilheiten im Kurvenverlauf sind bei Harnsäure-Plasma-Konzentrationen, Harnsäure-Clearance, Harnsäure-Clearance in % des Filtrats und Orotsäureausscheidung zu beobachten.

IV. Diskussion der Wirkungsmechanismen

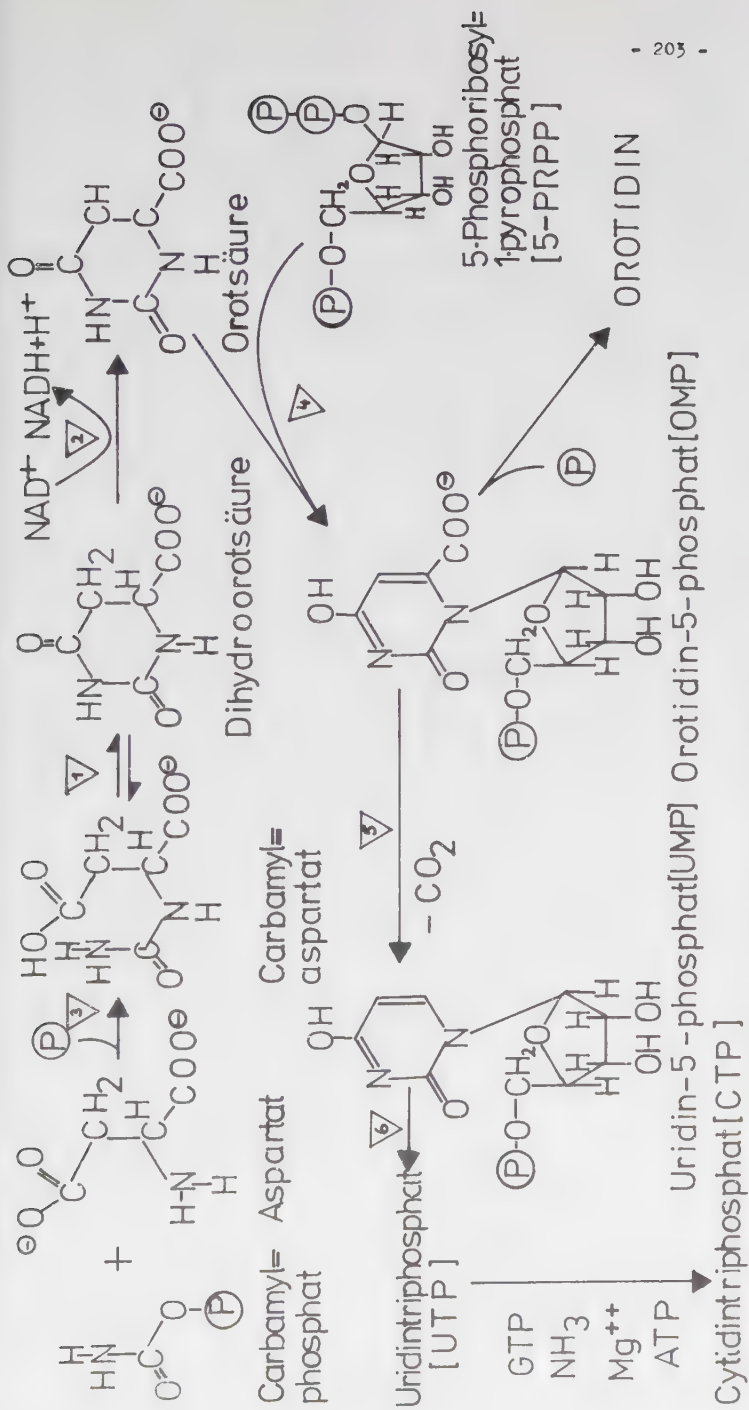
Zur besseren Veranschaulichung sei hier vorab eine kurze Übersicht der biochemischen Grundlagen skizziert:

1. Pyrimidinbiosynthese

Ausgangspunkt der Biosynthese des Pyrimidinringes sind die Asparaginsäure und Carbamylphosphat. Da letzteres eine energiereiche Verbindung darstellt, kann es zum Ringschluß (unter ATP-Verbrauch) nach dem Prinzip einer Säureamidbildung kommen, wobei Carbamylaspartat entsteht. Das unter Einwirkung der Dihydroorotase entstandene Zwischenprodukt Dihydroorotsäure muß noch dehydriert werden durch die Dihydroorotatdehydrogenase (-wahrscheinlich ein Flavoprotein-), um Orotsäure, die wichtigste Muttersubstanz der Pyrimidinnucleotide entstehen zu lassen. Diese nun kann sich mit 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat unter Abspaltung von Pyrophosphat umsetzen (unter Katalyse durch die OMP-Pyrophosphat-phosphoribosyltransferase), wodurch das Nucleotid der Orotsäure (OMP = Orotidin-5-phosphat) entsteht. Die Decarboxylierung durch das Schlüsselenzym Orotidin-5-phosphat-decarboxylase führt zum Uridin-5-phosphat (= UMP), welches seinerseits durch Phosphorylierung mit ATP in Uridinpyrophosphat und weiter in Uridintriphosphat (UTP) umgewandelt werden kann. Die übrigen Pyrimidine gehen aus Uridinderivaten hervor. Beispielsweise entsteht Cytidintriphosphat (CTP) unter Einwirkung eines Enzyms, das die OH-Gruppe am C - 4 Atom des UTP mit Ammoniak oder Glutamin in eine Aminogruppe umwandelt. Abbildung LVI gibt einen Überblick über die einzelnen Schritte der Pyrimidinsynthese.

2. Purinmetabolismus

Im ersten Schritt der Purinsynthese wird die Pyrophosphat-Gruppe des 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (= PRPP) durch die Reaktion mit Glutamin durch NH_2 ersetzt. Diese Reaktion wird durch eine Amidotransferase katalysiert und stellt nach FRAYHA (1971 (29)) die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion dar. Aus dem entstandenen 5-Phosphoribosyl-1-amin wird über eine Reihe von kleinen Zwischen-



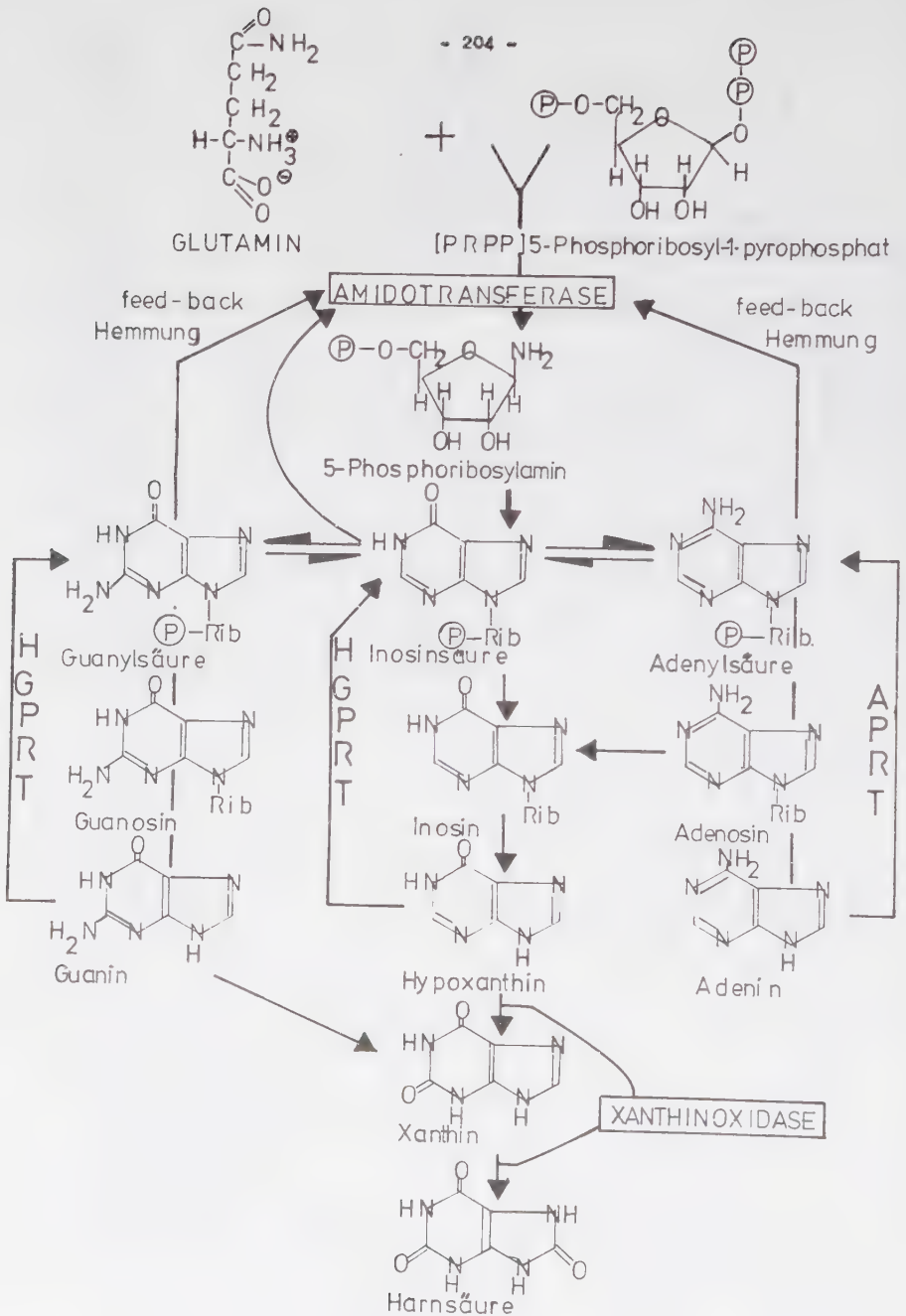


ABBILDUNG LVII: PURINSTOFFWECHSEL

schritten das erste Purinnucleotid, die Inosinsäure gebildet. Sie ist die Muttersubstanz der beiden anderen Purinnucleotide Adenosin-5-phosphat (= Adenylsäure) und Guanosin-5-phosphat. Alle drei Nucleotide hemmen im Sinne einer feed-back-Regelung die Amidotransferase und somit die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion der Purin- und damit auch der Harnsäuresynthese. Durch Resynthese zu ihren Nucleotiden werden auch Guanin, Hypoxanthin und Adenin zu Hemmstoffen der Inosinsäuresynthese. Diese Rückverwandlung geschieht durch Purinphosphoribosyltransferasen, deren bedeutendste (neben der APRT = Adenin-Phosphoribosyl-Transferase) die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (= HGPRT) darstellt. Unter Anwesenheit von PRPP werden durch sie Hypoxanthin und Guanin in ihre Nucleotide resynthetisiert. ARNOLD (1973 (3)) hat dieses Enzym aus menschlichen Erythrozyten isoliert und genau charakterisiert. Untersuchungen über die APRT stammen von BASHKING et. al. (1973 (6)), die eine erhöhte Aktivität dieses Enzyms beim Lesch-Nyhan-Syndrom nachwiesen, was eventuell als Kompensationsvorgang bei fehlender HGPRT angesehen werden kann. Dagegen vermuten BALIS et. al. (1973 (5)), daß es sich bei diesem Syndrom weniger um eine Minderproduktion der HGPRT handelt, als vielmehr um die Produktion eines anders strukturierten Enzyms, welches infolgedessen extrem instabil sei.

Abbau:

Die nicht zur Nucleinsäuresynthese benötigten oder beim Nucleinsäureabbau anfallenden Purinnucleotide (Guanylsäure, Inosinsäure, Adenylsäure) werden durch Phosphatabspaltung in ihre Nucleoside (Guanosin, Inosin, Adenosin) übergeführt. Adenosin wird zu Inosin desaminiert. Nach Abspaltung der Ribose gehen Guanosin in Xanthin und Inosin in Hypoxanthin über. Hypoxanthin (über Xanthin) und Xanthin werden durch das Enzym Xanthinoxidase zu Harnsäure oxydiert. Einen Überblick über die einzelnen geschilderten Reaktionsabläufe gibt Abbildung LVII.

3. Allopurinol

a) Wirkung auf den Pyrimidinmetabolismus

FOX et. al. (1970 (27)) berichten 1970 erstmals über eine Störung des Pyrimidinstoffwechsels unter Allopurinoltherapie, welche durch Orotacidurie und Orotidinurie nachgewiesen wurde. Da eine Reihe von Substanzen, die für die Carcinomtherapie untersucht wurden, Antimetaboliten in der Biosynthese der Pyrimidinnucleotide sind, war eine derartige Mehrausscheidung von Orotsäure und Orotidin von dieser pharmakologischen Gruppe bereits vor der Einführung von Allopurinol in die Therapie der Gicht bekannt. Zu diesen Antimetaboliten gehört auch das 6-Azaurazil, dessen Wirkungsmechanismus indirekt einen Schlüssel zum Verständnis der Allopurinolwirkung auf die Pyrimidinsynthese gibt. HANDSCHUMACHER zeigt 1960 (40), daß das Phosphorylierungsprodukt dieser Substanz 6-Azauridin-5-Phosphat mit der Orotidin-5-phosphat-decarboxylase kompetitiv einen reversiblen Enzym-Inhibitor-Komplex bildet, so daß Orotidin-5'-phosphat nicht decarboxyliert werden kann und vermehrt anfällt, ebenso wie das nach Dephosphorylierung verbleibende Orotidin. So konzentrierten sich die Untersuchungen im weiteren Verlauf auch im Falle des Allopurinol auf die Orotidin-5'-phosphat (= OMP)-Decarboxylase. So berichten FOX et. al. (1971 (28)) über einen indirekten Beweis dafür, daß das Oxydationsprodukt von Allopurinol Oxypurinol (= 4,6-dihydroxypyrazolo-(3,4-d)-pyrimidine = diHPP) durch die Orotat-phosphoribosyltransferase umgewandelt wurde in ein Nucleotid, welches nunmehr die OMP-Decarboxylase hemmt. Zusätzlich ließen indirekte Hinweise (KELLEY et. al., 1971 (51), BEARDMORE et. al., 1971 (7)) vermuten, daß Oxypurinol möglicherweise umgewandelt wird in die Nucleotide der zwei bekannten Nucleoside 1- und 7-ribosyloxypurinol und daß diese beiden Nucleotide die OMP-Decarboxylase hemmen. Daher untersuchten FYFE et. al. (1973 (30)) den Effekt einiger Allopurinolmetaboliten auf die kinetischen Eigenschaften sowie auf die Hemmung der Orotidin-5'-phosphat-decarboxylase. Hierbei fanden die Autoren, daß der bei weitem effektivste Enzymhemmer das 1-ribosyloxypurinol-5'-phosphat mit K_i -Werten von 0,02 und 0,003 mikroM bei hohen bzw. niedrigen Substratkonzentrationen war. Das 1-Ribosyl-allopurinol-5'-phosphat sowie ver-

schiedene natürlicherweise vorkommende Nucleotide hatten eine geringere hemmende Wirkung. Diese Untersuchungen liefern eine direkte, quantitative Stütze für die These, daß die Hemmung der Orotidin-5'-phosphat-decarboxylase durch die Nucleotide von Oxypurinol in erster Linie verantwortlich zu machen ist für die vermehrte renale Excretion von Orotsäure und Orotidin bei Patienten, die mit Allopurinol therapiert werden. 1974 konnten ELION et. al. (24) die Bildung von Allo- und Oxypurinol-ribonucleotiden in vivo nachweisen. Es gelang ihnen, die Ribonucleotide von Allopurinol und beide (die 1- und 7-) Ribonucleotide von Oxypurinol in Rattengeweben unter verschiedenen Bedingungen zu identifizieren und zu quantifizieren. Darauf basierend, untersuchten FYFE et. al. (1974 (31)) die Kinetik dieser Ribonucleotide im Hinblick auf ihre Wirkung als Inhibitoren der Orotidin-5'-phosphat-decarboxylase in vitro sowie ihren Effekt auf den Purinmetabolismus gemäß ihrer Bildung in vivo. Hierbei konnten die einzelnen Hemmkonstanten für 1-Allo-5'-P, 1-Oxy-5'-P und 7-Oxy-5'-P gemessen werden. Ergebnis dieser Untersuchungen war die Aussage, daß die Bildungsrate der Allo- und Oxypurinolribonucleotide ausreicht, um eine Hemmung der Orotidin-5'-phosphat-decarboxylase zu bewirken. Hierdurch ist die vermehrte Ausscheidung von Orotsäure und Orotidin, wie sie auch bei unseren Versuchspersonen unter Gabe von Allopurinol beobachtet werden konnte, ausreichend erklärt.

b) Allopurinolwirkung auf den Purinmetabolismus

Wie von einer ganzen Reihe von Autoren (DELBARRE, 1965 (21), HITCHINGS, 1966 (43), LESCH, 1970 (55), WYNGAARDEN, 1970 (84), KELLEY, 1970 (52), FRAYHA, 1971 (29)) bereits ausführlich dargelegt wurde, ist die Hemmung des Flavoproteids Xanthinoxidase der entscheidende Wirkungsmechanismus von Allopurinol. DELBARRE (1965 (21)) und SERRE (1970 (73)) konnten diese Enzymhemmung in vitro nachweisen. Sie wird als kompetitive Hemmung beschrieben (DELBARRE, 1965 (21), SORRENTINO, 1970 (75), CARTIER, 1973 (12)). Untersuchungen über den genauen Mechanismus der Enzymhemmung stammen von MASSEY (1970 (58)), der aufgrund von Versuchen mit Xanthinoxidase aus Milch folgende Beschreibung gibt: Allopurinol (= 4-hydroxy-

pyrazolo-(3,4-d)pyrimidin = HPP) reduziert, wie auch andere an C-6 nicht substituierte Pyrazolo-(3,4-d)pyrimidine die Redoxgruppe der Xanthinoxidase, wobei Alloxanthin (4,6-Dihydroxypyrazolo (3,4-d)pyrimidin entsteht, das mit dem teilweise reduzierten Enzym - vermutlich über das enzymgebundene Molybdän - einen Komplex bildet. Neben Allopurinol führt jedoch auch dessen Oxydationsprodukt Oxypurinol (= 4,6-Dihydroxypyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin = diHPP) wenn auch zu einer schwächeren, so doch zu einer meßbaren Hemmung der Xanthinoxidase. (CARTIER, 1973 (12), DELBARRE, 1970 (15)). Durch die Xanthinoxidasehemmung erklärt sich der vermehrte Anfall der Harnsäurevorstufen Xanthin und Hypoxanthin und damit der signifikante Anstieg der Oxypurinausscheidung unter Allopurinoltherapie, wie er von KELLEY (1970 (52)) beschrieben wurde und wie er auch im vorliegenden Versuch bei VP 1 gemessen werden konnte. Aufgrund der Tatsache, daß einerseits zwar die Harnsäureausscheidung unter HPP abnimmt (im vorliegenden Versuch konnte dies unter einmaliger Gabe nicht gesichert werden, vgl. jedoch Übersicht J), andererseits jedoch die renale Exkretion von Xanthin und Hypoxanthin zunimmt, könnte geschlossen werden, daß die Gesamtausscheidung der Oxypurine (wozu ja auch die Harnsäure zu zählen wäre) konstant bliebe. Mehrere Autoren konnten jedoch zeigen, daß Allopurinol zu einer Abnahme der Gesamtoxypurinausscheidung im Urin führt (DELBARRE, 1967 (16), 1968 (20, BOWERING, 1969 (10)). Die ursprüngliche Vermutung von DELBARRE (1967 (16)), dies könnte durch eine leichtere intestinale Elimination von Xanthin erklärt werden, hat sich nicht bestätigt. Bei der Suche nach weiteren Wirkungsmechanismen stellte sich heraus, daß Allopurinol auch zu einer Hemmung der de-novo-Purinsynthese führt.

Allopurinol wird unter Mitwirkung von HGPRT in Anwesenheit von PRPP in Allopurinolribonucleotid umgewandelt (AUSCHER, 1973 (4), CHARTIER, 1973 (12), DELBARRE, 1970 (15)). Dieses Nucleotid nun führt, wie Guanyl-Adenyl- und Inosinsäure auch, zu einer allosterischen Hemmung der PRPP-Amidotransferase (CARTIER, 1973 (12)). 1974 wies ELION (24) das entsprechende Nucleotid in Geweben von mit Allopurinol behandelten Ratten nach. Allerdings waren die zu messenden Konzentrationen - bedingt durch die geringe Affinität der HGPRT zu den Pyra-

zopolyrimidinen - nicht ausreichend, um damit die Gesamtwirkung von HPP zu erklären. So lag die Michaeliskonstante, die ein Maß für die Affinität des Enzyms zum jeweiligen Substrat darstellt, sowohl bei Allopurinol als auch bei Thiopurinol bei 5×10^{-4} Mol, während sie bei den natürlichen Purinen unter 5×10^{-6} Mol liegt. Dies führte zu dem Postulat, hier müsse noch ein anderer Wirkungsmechanismus vorliegen. Schon KELLEY (1971 (51)) wies nach, daß Allopurinol die Purinsynthese in Fibroblastenkulturen aus Menschenhaut auch in Abwesenheit von Xanthinoxidase hemmt. Da aus Allopurinol durch die IMP-Pyrophosphat-phosphoribosyltransferase Allopurinolribonucleotid wird, muß PRPP (= 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat) dem PRPP-Vorrat entzogen werden. PRPP jedoch ist für die Aktivität der Glutamin-phosphoribosylpyrophosphat-Amidottransferase geschwindigkeitsbestimmend. (RAJALAKHMI, S., 1968 (65), HILL et. al., 1969 (42)). Durch diesen Verbrauch kommt es also zu einer Minderung der geschwindigkeitsbestimmenden ersten Reaktion der de novo Purinsynthese, die zur Bildung von 5-Phosphoribosylamin führt. 1973 konnte dieser Verbrauch von AUSCHER et. al. (4) in vitro nachgewiesen werden. Schließlich muß noch eine weitere Wirkungskomponente von HPP erwähnt werden: HITCHINGS berichtet 1966 (43) von Versuchen, bei denen unter gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und C^{14} -markiertem Xanthin und Hypoxanthin ein Großteil der Aktivität in Guanyl- und Adenylsäure wiedergefunden werden konnte. Allopurinol bewirkt also eine vermehrte Umwandlung dieser Oxyपुरine unter Mitwirkung von HGPRT in deren natürliche Nucleotide, welche ihrerseits dann wiederum die Amidottransferase hemmen. Hieraus wird ersichtlich, daß der HGPRT bei der Hemmung der de novo Purinbiosynthese eine zentrale Rolle zukommt. Dementsprechend stellte die Erforschung des Lesch-Nyhan Syndromes, eines angeborenen Mangels an HGPRT mit extremer Hyperurikämie, Gicht, Selbstverstümmelung sowie geistiger Retardierung, ein vorzügliches Modell bei den Untersuchungen der Allopurinolwirkungen dar. DELBARRE fand 1968 (20) bei diesem Syndrom unter Allopurinoltherapie einen enormen Anstieg der renalen Xanthin und Hypoxanthinausscheidung. Dies ist insofern erklärbar, als sich hierbei die HPP-Wirkung ja nur auf die Hemmung der Xanthinoxidase erstrecken kann, denn die APRT (Adeninphosphoribosyltransferase) hat keine entspre-

chende Wirkung (CARTIER, 1973 (12)).

Schließlich ist noch eine letzte Wirkungskomponente von Allopurinol zu diskutieren: Es ist möglich, daß sich die Störung der Pyrimidinsynthese durch Allopurinolribonucleotid, wie sie im Abschnitt Pyrimidinmetabolismus abgehandelt wurde, auch Auswirkungen auf den Purinstoffwechsel zeitigt. Denn die Hemmung der Orotidin-5'-phosphatdecarboxylase führt neben einer Anhäufung von Orotidin zur Vermehrung von Orotsäure, welche ihrerseits wiederum durch die Orotidin-5'-phosphat-pyrophosphat-phosphoribosyltransferase mit PRPP aus dem gleichen Vorrat verbunden wird. Zusammenfassend ergibt sich also folgende Kurzformel für die Allopurinolwirkungen:

1. Hemmung der Xanthinoxidase
 2. Allopurinolribonucleotid hemmt allosterisch die Amidotransferase
 3. Der PRPP Verbrauch reduziert die de novo Purinsynthese
 4. Vermehrte Resynthese der Nucleotide aus den Oxy purinen und daraus resultierend gesteigerte feed-back Hemmung der Amidotransferase
 5. Mögliche Verbindung mit dem Pyrimidinmetabolismus über denselben PRPP-Vorrat.
4. Wirkung von Thiopurinol (= 4 mercaptopyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin = MPP)

Vorbemerkung:

Eine analoge Beeinflussung des Pyrimidinstoffwechsels, wie sie unter Allopurinolgabe beobachtet werden konnte, trat mit Thiopurinol nicht auf, d.h. es kam zu keiner nennenswerten Mehrausscheidung von Orotsäure und Orotidin. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von SCHMID (70), der unter gleichen Versuchsbedingungen auch nach längerer Verabreichung von Thiopurinol keine gesteigerte Orotacidurie feststellen konnte.

Auch Thiopurinol hemmt zumindest in vitro die Xanthinoxidase DELBARRE (1968 (20)). Hierzu jedoch ist mit $3,72 \times 10^{-6}$ Mol eine wesentlich höhere Konzentration nötig als von Allopurinol ($2,91 \times 10^{-6}$ Mol), um eine 50 %ige Hemmung zu erzielen. Die entsprechende

Hemmkonstante K_i liegt für Thiopurinol mit $2,8 \times 10^{-6}$ Mol zwischen derjenigen von Allopurinol ($1,0 \times 10^{-6}$ Mol) und Oxypurinol ($7,0 \times 10^{-6}$ Mol) (CARTIER, 1973 (12)). Daraus folgt, daß die Xanthinoxidasehemmung im Falle des Thiopurinol nicht der entscheidende oder zumindest nicht der einzige Wirkungsmechanismus ist. Der auffallendste Unterschied im Vergleich zu Allopurinol war die Beobachtung, daß MPP im Gegensatz zu HPP keine Akkumulation der Harnsäurevorläufer Xanthin und Hypoxanthin bewirkt (DELBARRE, 1968 (20)). Daher war die Hauptwirkung dieser Substanz vor der Bildung der Oxypurine zu suchen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß sich Thiopurinol in Untersuchungen von DELBARRE (1968 (18)), (1970 (15)), bei Patienten mit HGPRT-Mangel als unwirksam erwiesen hatte. Der Autor kam daher 1968 (20) zu dem Schluß, das eigentlich wirksame Agens sei das Thiopurinolribonucleotid, das die Amidotransferase hemmt.

Die Bildung dieses Ribonucleotids unter Mitwirkung von HGPRT wurde 1973 von AUSCHER et. al. (4) nachgewiesen unter den Bedingungen von in vitro Versuchen. Hierbei zeigte sich eine gleichzeitige Abnahme der PRPP-Konzentration. CARTIER stellte darüber 1973 (12) genaue in vitro Untersuchungen mit Erythrocyten an. Hierbei kam er zu der Auffassung, daß die Thiopurinolkonzentration zu niedrig sei, wolle man den Gesamteffekt des Pharmakons auf die Amidotransferase-Hemmung durch das Ribonucleotid allein beziehen. Statt dessen müsse die Wirkung auf einen PRPP Verbrauch zurückgeführt werden, wodurch - analog wie bei Allopurinol - der erste geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Purin-de-novo-Synthese gehemmt wird. Dementsprechend wies der Autor nach, daß die PRPP-Konzentration in den Erythrocyten mit $3-6 \times 10^{-6}$ Mol pro Ery im Vergleich zur Glutaminkonzentration sehr niedrig liegt. Dies bedeutet, daß bereits ein geringer Verbrauch von PRPP bei der Ribonucleotidbildung zu einer deutlich verminderten 5-Phosphoribosyl-1-amin-Bildung führt. Zu all diesen Thesen muß jedoch hinzugefügt werden, daß DEAN (1974 (14)) weder in vitro noch in vivo das Phosphoribosylderivat von Thiopurinol nachweisen konnte. Er hält daher den Mechanismus der Hemmung der Purinsynthese ebenso wie auch GRAHAME (1973 (32)) für ungeklärt. Bei Untersuchungen am Schwein fand letzterer 1973 elektrophoretisch Oxypurinol, jedoch in derart geringen Mengen, daß es kaum für die Wir-

kung von Thiopurinol verantwortlich gemacht werden kann. Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß aufgrund der zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Autoren der Wirkungsmechanismus von Thiopurinol als ungeklärt angesehen werden muß.

5. Vergleich zwischen Allopurinol und Thiopurinol

Im Toxizitätsvergleich bei der Maus geben DELBARRE et. al. (1968 (18)) eine mittlere DL_{50} für Thiopurinol von 405 mg / kg und eine mittlere DL_{50} für Allopurinol von 218 mg / kg an (jeweils intraperitoneale Verabreichung). Somit ist die Toxizität von Thiopurinol - bei einer Vertrauensgrenze von 95 % - um 2,16 mal kleiner als die von Allopurinol. Die Wirkung von Allopurinol besteht in erster Linie auf der Hemmung der Xanthinoxidase, während im Falle des Thiopurinols ein retroaktiver Effekt auf die Anfangsetappen der Purinsynthese im Vordergrund zu stehen scheint. Die Rate der Unverträglichkeitserscheinungen ist mit 16,6 % für MPP gegenüber 11,3 % bei HPP etwas höher (DELBARRE, 1968 (18)). Derselbe Autor beschreibt die weiteren Parameter wie folgt: 200 mg Allopurinol senken den Harnsäurespiegel um durchschnittlich 33 %, während dieselbe Dosis Thiopurinol mit durchschnittlich 21 % signifikant schwächer wirksam war. Dieser Unterschied konnte nach einmaliger Gabe in der vorliegenden Arbeit nicht gesichert werden. Thiopurinol besitzt eine etwas schwächere Wirkung, was die Senkung der Uraturie betrifft. DELBARRE (1968 (18)) gibt unter 200 - 300 mg per os eine Senkung um 29,5 % für Thiopurinol gegenüber 32 % für Allopurinol an. GRAHAME (1973 (32)) gibt eine geringere enterale Resorption von C^{14} markiertem Thiopurinol beim Schwein an, wobei allerdings ungeklärt ist, inwieweit dies zur Erklärung der Wirkungsdifferenz beim Menschen dienen kann. Unter Allopurinoltherapie kommt es zu einer Steigerung der renalen Orotsäureausscheidung (FOX et. al., 1970 (27), FRAYHA, 1971 (29), KELLEY, 1970 (52)), während dieser Effekt unter Thiopurinol nicht zu beobachten ist (GRAHAME, 1973 (32)).

Der bedeutendste Unterschied zwischen den beiden Substanzen jedoch ist das Verhalten ihrer Oxypurinwerte. DELBARRE (1968 (18)) gibt unter HPP eine Steigerung der Xanthinämie um 130 % an, während sie

unter der gleichen Dosis von MPP eher etwas zurückgeht. Noch klarer drückt sich dies bei Betrachtung der Xanthiurie aus, wobei 200 mg HPP / 24 h die Xanthinurie von 27,8 auf 115 mg / 24 h (= + 300 %) erhöhen, während sie dieselbe Dosis MPP von 33 auf 25 mg / 24 h (= - 18 %) reduziert. Damit kann für Thiopurinol die Gefahr einer Xanthinnephropathie, wie sie von ABLIN (1972 (1)) - allerdings in einem Einzelfall eines Burkitt-Lymphom Patienten, der gleichzeitig mit Catostatika behandelt wurde - sowie von WYNGAARDEN (1970 (84)) bei der Behandlung des Lesch-Nyhan-Syndromes unter Allopurinoltherapie mitgeteilt wurden, praktisch ausgeschlossen werden. Auch die von WATTS (1971 (82)) beschriebene Xanthin-Hypoxanthin- und Oxypurinolablagerung unter Allopurinol im Muskelgewebe ist bei Thiopurinol zumindest in Untersuchungen am Schwein nicht nachgewiesen worden (GRAHAME, 1973 (32)).

E. Zusammenfassung

1. Acht gesunde freiwillige Versuchspersonen (2 weibliche, 6 männliche) im Alter von 20 bis 36 Jahren wurden untersucht. Es wurden die Plasmaspiegel und die Harnsäureausscheidung bestimmt. Ferner wurde bei 5 Versuchspersonen die Orotsäureausscheidung sowie bei 2 Probanden die renale Oxypurinausscheidung gemessen.
2. Nach Messungen unter freigewählter Kost erhielten die Probanden vom 2. bis 7. Versuchstag eine purinarmer Standarddiät (18 - 32 mg Purin-N/d), vom 8. bis 14. Versuchstag wurde eine modifizierte Formel-Diät ($110,9 \pm 1,7$ mg Purin-N / die), verabreicht.
3. Vom 2. bis zum letzten Versuchstag wurde eine orale Belastung mit 4 Gramm RNS / die (entspricht $457,6 \pm 0$ mg Purin-N / die) durchgeführt. Daraus ergibt sich eine tägliche Purinzufuhr von $568,5 \pm 0,8$ mg Purin-N / Tag.
4. Die Versuchspersonen wurden in zwei möglichst homogene Gruppen unterteilt (je 4 Personen), Gruppe A erhielt am Morgen des 11. Versuchstages eine einmalige Gabe von 300 mg Allopurinol, Gruppe T analog 300 mg Thiopurinol.
5. Die konstante Purinzufuhr bewirkte einen Anstieg der Harnsäureplasmaspiegel auf 10,88 mg / 100 ml oder um maximal 151,0 % in der Gruppe A und auf 10,32 mg / 100 ml oder um maximal 125,56 % in der Gruppe T bis zum 10. Versuchstag im Vergleich zu den Kontrollwerten unter freigewählter Kost.
6. Unter RNS-Belastung kam es zu einem raschen Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung um 138,5 % in der Gruppe A bzw. um 107,4 % in der Gruppe T bezogen auf den Ausgangswert und das Maximum am 9. Versuchstag.
7. Die Orotsäureausscheidung im Urin wurde durch die RNS-Gabe nicht beeinflusst.
8. Die Oxypurinausscheidung zeigte bei VP 2 unter RNS-Gabe vorübergehend einen deutlichen Anstieg, der bei VP 1 nicht nachzuweisen war.

9. Nach einmaliger Verabreichung der Synthesehemmer kommt es zeitgleich in beiden Gruppen zu einem maximalen Abfall der Harnsäureplasmaspiegel nach 28 Stunden um 48,81 % in der Gruppe A bzw. um 46,28 % in der Gruppe T bezogen auf den mittleren Ausgangswert der drei Vortage.
10. Eine Abnahme der renalen Harnsäureausscheidung konnte nach einmaliger Gabe nicht gesichert werden.
11. Am Tag der Verabreichung der Synthesehemmer war eine enorme Steigerung der renalen Orotsäureausscheidung in der Gruppe Allopurinol um 259,24 % des mittleren Vorwertes zu beobachten, während sie in der Gruppe T lediglich um 69,54 % an diesem Tag erhöht war, wobei lediglich die Orotsäureausscheidung innerhalb der ersten 7 Stunden nach Gabe den in der Vorperiode beobachteten Streubereich eindeutig übertraf.
12. Unter Allopurinol kam es am 11. Versuchstag bei VP 1 zu einer Steigerung der Oxypurinausscheidung um 197,66 % des Ausgangswertes. Dagegen lagen sämtliche Oxypurinausscheidungswerte von VP 2 nach Gabe von Thiopurinol im Streubereich der Vorperiode.
13. Allopurinol und Thiopurinol beeinflussen die Kreatininkonzentration im Serum nicht.
14. Sämtliche gemessenen Parameter weisen an den in kürzeren als Tagesintervallen untersuchten Versuchstagen zum Teil ausgeprägte tageszeitliche Schwankungen auf.
15. Die Eigenextinktionen von Allopurinol und Thiopurinol wurden in verschiedenen Lösungsmitteln bei verschiedenen Konzentrationen zwischen 190 und 320 nm Wellenlänge (Allopurinol) bzw. zwischen 250 und 350 nm (Thiopurinol) gemessen. Dabei zeigt Allopurinol ein zweigipfeliges Extinktionsmaximum, Thiopurinol ein eingipfeliges Maximum. Während die Extinktionskurve von Allopurinol sicher außerhalb des Meßbereiches für Harnsäure (293 nm) liegt, überschneidet sich der ansteigende Schenkel der Extinktionskurve für Thiopurinol mit diesem Bereich.

F. Literaturverzeichnis

- 1 ABLIN A., STEPHENS BG., HIRATA T., WILSON K., WILLIAMS HE.
Nephropathy, xanthinuria and orotic aciduria complicating
Burkitt's lymphoma treated with chemotherapy and allopurinol
Metabolism, 21 771-778 (Aug. 1972)
- 2 ALBRITTON, E. C. (Herausgeber)
Handbook of biological data: Standard values in nutrition
and metabolism. W. B. SAUNDERS, Philadelphia (1954) S. 241
- 3 ARNOLD, W.J. und W.N. KELLEY
Human hypoxanthineguanine-phosphoribosyltransferase: Purification
and properties. Israel. J. Med. Sci. 9 / 8, 1082 (1973)
- 4 AUSCHER, C., MERCIER, N., PASQUIER, C., DELBARRE, F.
Allopurinol and thiopurinol: effect on oxypurine excretion and
rate of in VITRO synthesis of ribonucleotides.
Israel. J. Med. Sci. 9, 3. (1973)
- 5 BALIS, M.E., L.C. YIP, T. YU, A. GUTMANN, R. COX and J. DANCIS
Unstable HGPRT in subjects with abnormal urinary oxypurine
excretion. Israel. J. Med. Sci. 9 / 8 1083 (1973)
- 6 BASHKIN, P., O. SPERLING, R. SCHMIDT und A. SZEINBERG
Erythrocyte adenine-phosphoribosyltransferase in the Lesch
Nyhan syndrome. Israel. J. Med. Sci. 9 / 8, 1083 (1973)
- 7 BEARDMORE, T.D. and W.N. KELLEY
Effects of Allopurinol and oxypurinol on pyrimidine biosynthe-
sis in man. J. Lab. Clin. Med. 78, 696 (1971)
- 8 BERGMANN, F., DIKSTEIN, S., CHALMOVITZ, M.
Notes on the quantitative determination of xanthines and uric
acids in plasma. J. Biol. Chem. 230, 193 (1958)

- 9 BONNER, E.
Harnsäureausscheidung im Sputum im Bezug auf die Plasmakonzentration bei Gesunden unter besonderer Berücksichtigung der Gichtkranken. Dissertation München 1962
- 10 BOWERING, J. and S. MARGEN
Suppression of uric acid formation from dietary nucleic acid with Allopurinol. Amer. J. clin. nutr. 22 / 11, 1426 - 1428 (1969)
- 11 BUCHBORN, E.
Funktionsdiagnostik bei Nierenkrankheiten. Wien. klin. Wschr. 79 (1967), 245
- 12 CARTIER, P.H. and M. HAMET
Mechanism of antiuric action of 4-oxy- and 4-thio-pyrazolopyrimidines. Biochem. Pharmacol. 22, 3061 - 3075 (1973)
- 13 CHALMERS, R. A., KRÖMER, Hannelore, SCOTT, J.T., WATTS, R.W.E.
A comparative study of the xanthine oxidase inhibitors allopurinol and oxypurinol in man. Clin. Sci. 35, 353 (1968)
- 14 DEAN, B. M., D. PERRET, H.A. SIMMONDS and R. GRAHAME
Thiopurinol: Enzymhemmung und Proteinbindung. Vgl. Untersuchung über Allo-Oxy- und 6-Mercaptopurinol. Br. J. Clin. Pharmac. 1, 119 - 127 (1974)
- 15 DELBARRE, F.
Le traitement de la goutte par les inhibiteurs de la synthèse urique. Aquis med. récent. 145, 66 (1970)
- 16 DELBARRE, F., C. AUSCHER, B. AMOR und A. de GERY
Traitement de la goutte par l' allopurinol. Sem. Hôp. Paris 10, 634 - 643 (1967)

- 17 DELBARRE, F., C. AUSCHER, H. BROUILHET und A. de GERY
Action de l' éthanol dans la goutte et sur le métabolisme
de l'acide urique. Sem. Hôp. Paris 10, 659 - 664 (1967)

- 18 DELBARRE, F., AUSCHER, D., DE GERY, A., BROUILHET, H., und
OLIVIER, J. L.
Le traitement de la dyspurinie goutteuse par la Mercapto-
Pyrazolo-Pyrimidine (BPP: Thiopurinol). La Presse Medicale
Vol. 76 No. 49 2329 - 2332 (14. Dez. 1968)

- 19 DELBARRE, F., J. FOGIERINI, F. LARRIEU und J. C. FRUGIER
Effets de l'allopurinol chez le gottex avec lithiase urinaire
urique ou hyperuraturie. Sem Hôp. Paris 10, 652 - 658 (1967)

- 20 DELBARRE, F., AUSCHER, C., KHA VANG TANG, H. BROUILHET, A. de
GERY
Effet de rétroaction de certaines pyrazolopyrimidines sur le
métabolisme de l'acide urique. C. R. Acad. Sc. Paris 267, 2231
- 2234 (1968)

- 21 DELBARRE, F., C. AUSCHER, C. LABROUSSE und A. de GERY
Le traitement de la dyspurinie goutteuse par les paramétabolites
et, notamment par un inhibiteur de la xanthineoxidase. Presse
médicale Paris 73, 1275 - 1279 (1965)

- 22 DU BOIS, D. und E. F. DU BOIS
Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche. Arch. intern.
Med. 17, 863 (1916)

- 23 ELION, G. B., CALLAHAN, S. W., HITCHINGS, G. H., RUNDLES, R. W.,
LASZLO, J.
Cancer chemotherapy reports 16 197 - 202 (Februar 1962)
Experimental, clinical, and metabolic studies of thiopurines

- 24 ELION, G. B., and NELSON, D. J.
Ribonucleotides of Allopurinol and Oxypurinol in rat tissues and their significance in purine metabolism. Purine metabolism in man, Vol. 41 B, Edited by Odet Sperling, Andre de Vries, and James B. Wyngaarden (1974)
- 25 ERHART, S.
Verhalten der Harnsäureausscheidung bei dosierter, oraler Belastung mit den Purinmononucleotiden Adenosin-5-mono-phosphat und Guanosin-5-mono-phosphat unter den Bedingungen einer purinfreien Formel-Diät. Dissertation München (1973)
- 26 FOLIN und WU aus HAWK and SUMMERSON
Practical physiological chemistry. Blakistoh Co., 12th edition 506 (1949)
- 27 FOX, R. M., ROYSE-SHMITH, D., O'SULLIVAN, W. J.
Orotidinuria induced by allopurinol. Science (Washington) 168 861 1970 (861 - 862)
- 28 FOX, R. M., WOOD, M. H., and O'SULLIVAN, W. J.
Studies on the coordinate activiy and lability of orotidylate phosphoribosyltransferase and decarboxylase in human erythrocytes and the effects of allopurinol administration. J. Clin. Invest. 50, 1050 - 1060 (1971)
- 29 FRAYHA, R. A.
Allopurinol. Lab. Med. J. 24 / 5, 463 - 471 (1971)
- 30 FYFE, J. A., MILLER, R. L., and KRENITSKY, T. A.
Kinetic properties and inhibition of orotidine-5'-phosphat-decarboxylase. Effects of some Allopurinol metabolites on the enzym. J. of Biol. Chem. Vol. 248, No. 11, pp. 3801 - 3809 (1973)

- 31 FYFE, J. A., NELSON, D. J., and HITCHINGS, G. H.
The molecular basis für the effects of allopurinol on pyrimidine metabolism. Adv. Exp. Med. Biol. 41 B, 621 - 628 (1974)
- 32 GRAHAME, R., SIMMONDS, H. A., CADENHEAD, A., DEAN, B. M.
Metabolic studies of thiopurinol in man and the pig. Adv. Exp. Med. Biol. 41 B 597 - 605 (1973)
- 33 GRIEBSCH, A., ZÖLLNER, N.
Verhalten der Harnsäurespiegel im Plasma unter dosierter Zufuhr von Nucleinsäuren. Verh. dtsh. inn. Med. 76, 849 (1970)
- 34 GRIEBSCH, A., ZÖLLNER, N.
Harnsäureplasmaspiegel und renale Harnsäureausscheidung bei Belastung mit Algen, einer purinreichen Eiweißquelle. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 77, 173 (1971)
- 35 GRIEBSCH, A., ZÖLLNER, N.
Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man. In: Purine metabolism in man. Adv. Exp. Med. Biol. Vol. 41 B 597 (1974)
- 36 GRIEBSCH, A., ZÖLLNER, N.
Normalwerte der Plasmaharnsäure in Süddeutschland. Z. klin. Chem. klin. Biochem. 11, 346 (1973)
- 37 GRIEBSCH, A., ZÖLLNER, N.
Über die dosisabhängige Wirkung oral verabreichter DNA und RNA auf Harnsäurespiegel und Harnsäureausscheidung des Gesunden und des Hyperuricämikers. Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 351, 1297 (1970)
- 37a GRIEBSCH, A., ZÖLLNER, N.
Wirkung von Thiopurinol auf die renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung des Menschen unter modifizierter Formel-Diät mit konstantem Puringehalt. Verh. Ber. d. dtshen Ges. f. inn. Med., Wiesbaden, 81, 1462 - 1466 (1975)

- 38 GRÜBNER, W., BERLIN, M., ZÖLLNER, N.
Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol auf die exogene und endogene Uratquote. Verh. dtsch. Inn. Med. 76, 847 - 849 (1970)
- 39 GÜNTHER, R., KNAPP, E.
Der Einfluß von Allopurinol auf Harnsäure, Kreatinin, Nüchternblutzucker und Plasmalipide bei Gichtkranken. Wiener klin. Wschr. 82 / 5, 78 - 82 (1971)
- 40 HANDSCHUMACHER, R. E.
Orotidylic acid decarboxylase: Inhibition studies with azauridine 5'-phosphate. J. Biol. Chem. 235, 2917 - 2919 (1960)
- 41 HAUGE, M., HARVALD, B.
Heredity in gout an Hyperuricemia. Acta med. Scand. 152, 247 (1955)
- 42 HILL, DONALD, L., BENNET, L., LEE, J. R.
Purification and properties of 5-phosphoribosyl-pyrophosphatamidotransferase from Adenocarcinoma 755 cells. Biochem. 8, 122 (1969)
- 43 HITCHINGS, G. H.
Effects of Allopurinol in realtion to purine biosynthesis. Ann. Theum. Dis. 25, 601 (1966)
- 44 HOGG, U.
Dissertation, München, 1966
Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung von Xanthin und Hypoxanthin im Urin
- 45 HOLLÄNDER, E., SCHWARZMANN, P.
Hemmung der endogenen Harnsäuresynthese mit Allopurinol bei Gicht und Uratdiathese. Münchner Med. Wschr. 111, 1623 - 1626 (1969)

- 46 JAKOB, L.
Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel und der Harnsäureausscheidung des Gesunden bei dosierter Zufuhr von Purinen in Form von Ribonukleinsäure unter den Bedingungen einer Standarddiät. Dissertation, München (1972)
- 47 JORGENSEN, S., POULSEN, H. E.
Enzymatic determination of hypoxanthine and Xanthine in human plasma and urine. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 11, 223 (1955)
- 48 JUGL, H.
Das Verhalten der enalen Harnsäureausscheidung bei dosierter Belastung mit Algen unter den Bedingungen einer Formel-Diät. Dissertation, München (1972)
- 49 KALCKAR, H. M.
Differential spectrophotometry of purine compounds by means of specific enzymes. I. Determination of hydrooxypurine compounds. *J. Biol. Chem.* 167, 429 (1947)
- 50 KELLEY, W. N., BEARDMORE, T. D.
Allopurinol: Alteration in pyrimidine metabolism in man. *Science* 169, 388 (1970)
- 51 KELLEY, W. N., BEARDMORE, T. D., FOX, I. H., MEADE, J. C.
Effect of allopurinol and oxypurinol on pyrimidine synthesis in cultured human fibroblasts. *Biochem. Pharmacol.* 20, 1471 - 1478 (1971)
- 52 KELLEY, W. N., WYNGAARDEN, J. B.
Effect of dietary purine restriction, allopurinol and oxypurinol of urinary excretion of ultraviolet-absorbing compounds. *Clin. Chem.* 16 / 8, 707 - 713 (1970)
- 53 KLIMMEK, R.
Wirkung von Allopurinol auf die renale Orotsäure- und Oxypurin-

- ausscheidung beim Menschen unter konstanter peroraler Zufuhr von Ribonukleinsäure. Dissertation, München (1973)
- 54 KLINENBERG, J. R., GOLDFINGER, S., BRADLEY, K. H., SEEGLER, J. E.
An enzymatic spectrophotometric method for the determination of xanthine and hypoxanthine. Clin. Chem. 13, 834 - 846 (1967)
- 55 LESCH, M.
The purine revolution. New. Eng. Med. 283 / 22, 1221 - 1222 (1970)
- 56 LIDDLE, L., SEEGLER, J. E., LASTER, L.
The enzymatic spectrophotometric method for determination of uric acid. J. Lab. Clin. Med. 54, 903 (1959)
- 57 LOTZ, MYR, FALLON, HARALD, J., SMITH, LLOYD, H. jun.
Excretion of orotic acid and orotidine in heterozygotes of congenital orotic aciduria. Nature 197, 194 (1963)
- 58 MASSEY, V. H., KOMAI, PALMER, G.
On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by allopurinol and other pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidines. J. biol. chem. 245, 2837 - 2844 (1970)
- 59 NUGENT, C. A.
Renal urate excretion in gout studied by feeding ribonucleic acid. Arthritis rheumat. 8, 671 (1965)
- 60 NUGENT, C. A., TYLER, F. H.
The renal excretion of uric acid in patients with gout and nongouty subjects. J. clin. Invest. 38, 1890 (1959)
- 61 ORTNER, T.
Verhalten der Harnsäurespiegel bei dosierter, oraler Zufuhr der Purinmononucleotide Adenosin-5-monophosphat und Guanosin-

5-monophosphat unter den Bedingungen einer purinfreien Formel-Diät. Dissertation, München (1973)

- 62 PERMANETTER, B.
Wirkung von Allo- und Thiopurinol auf Harnsäureserumspiegel, renale Oxypurin- und Harnsäureausscheidung unter den Bedingungen einer modifizierten Formeldiät. Dissertation, München (1976)
- 63 PETERSEN, B., YORNI, J., JORGENSEN, S.
Separate enzymatic determination of hypoxanthine and Xanthine in human urine. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17, 454 (1965)
- 64 PRAETORIUS, E. and H. POULSEN
Enzymatic determination of uric acid with detailed directions. Scand. J. clin. laborat. Invest. 5, 273 (1953)
- 65 RAJALAKHMI, S., HANDSCHUMACHER, R. E.
Control of purine biosynthesis de novo by orotic acid in vivo and in vitro. Biochem. Biophys. Acta 155, 317 (1968)
- 66 RODNAN, G. P., J. A. ROBIN, S. F. TOLCHIN
Efficacy of single daily dose allopurinol in gouty hyperuricemia. Adv. Exp. med. biol. 41 B, 571 - 575 (1974)
- 67 RUNDLES, R. W., WYNGAARDEN, J. B., HITCHIGS, G. H., ELION, G. B., SILBERMAN, H. R.
Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricemia and gout. Transactions of the Association American Physicians 76, 126 - 140 (1963)
- 68 SANDBERG, A. A., CARTWRIGHT, G. E., WINTROBE, M. M.
Studies on leukemia. I. Uric acid excretion Blood 11, 154 (1956)
- 69 SCHILLING, F.
Klinik und Therapie der Gicht und deren Abgrenzung von der Pseudogicht, in: Fettsucht - Gicht. 6. Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung. Hrsg. v. W. Boecker, S. 139. Thieme, Stuttgart (1971)

- 70 SCHMID, A.
Dissertation, München, im Druck
- 71 SEEGMILLER, I. E., GRAYZEL, A. I., HOWELL, R. R., PLATO, C.
The renal excretion of uric acid in gout. J. clin. Invest.
Vol. 41, No. 5 (1962)
- 72 SEEGMILLER, I. E., GRAYZEL, A. I., LASTER, L., LIDDLE, L.
Uric acid production in gout. J. clin. Invest. 40, 1304 (1961)
- 73 SERRE, H., SIMON, L., CLAUSTRE, J.
Inhibitors of uric acid synthesis in the treatment of gout.
A report of 126 cases. Sem. Hop. (Paris) 46 3295 - 3301 (1970)
- 74 SMYTH, C. J.
Hereditary factors in gout. Metabolism 6 218 (1957)
- 75 SORRENTINO, F.
Experimental study on certain methods of decreasing the urinary
excretion of uric acid. Urol. Int. 25, 444 - 456 (1970)
- 76 STAJNER, A., SURA, J., MUSIL, F.
Experimentia 24, 116 (1968)
The determination of orotic acid in the blood serum by means
of the spectrophotometric method.
- 77 STEVENS, D. L., SKEEGS, L. T., CHASSON, A. L., GRADY, H. L.,
STANLEY, M. A.
Automatische Kreatininbestimmung J. clin. path. 35, 83 (1961)
- 78 SWEETMAN, L., NYHAN, W. L.
Quantitation of oxypurines and allopurinol in biological
fluids by cation-exchange chromatography. Analyt. Biochem.
31, 358 (1969)

- 79 TSUJI, K.
J. Pharmac. Soc. Japan. 81, 1655 (1961)
- 80 WASLIEN, C. J., CALLOWAY, D. H., MARGEN, S.
Uric acid production of man fed graded amounts of egg protein and yeast nucleic acid. Am. J. clin. nutrition 21 / 9, 892 (1968)
- 81 WASLIEN, C. J., CALLOWAY, D. H., MARGEN, D. H., COSTA, F.
Uric acid levels in man fed algae and yeast as protein sources. J. food science, 35, 294 (1970)
- 82 WATTS, R. W. E., SNEDDEN, W., PARKER, R. A.
A quantitative study of skeletal-muscle purines and pyrazolo (3,4-d) pyrimidines in gout patients treated with allopurinol. Clin. Sci. 41, 153 - 158 (1971)
- 83 WILLIAMS, J. N. jr.
A micromethod for the determination of xanthine and guanine in urine. J. Biol. Chem. 184, 627 (1950)
- 84 WYNGAARDEN, J. B.
Allopurinol and Xanthine nephropathy. New. Eng. J. Med. 283 / 7, 371 (1970)
- 85 ZÖLLNER, N. (Berausgeber)
Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. S. 53, Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)
- 86 ZÖLLNER, N.
Gicht. Der Internist 1, 333 (1960)
- 87 ZÖLLNER, N.
Moderne Gichtprobleme: Ätiologie, Pathogenese, Klinik. Ergebnisse der Inn. Med. und Kinderheilkunde, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 14, Band 321 (1960)

- 88 ZÖLLNER, N.
Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harnsäurebestimmung. Normalwerte in der deutschen Bevölkerung. Z. klin. chem. 1 / 6, 178 - 182 (1963)
- 89 ZÖLLNER, N.
Die Behandlung der Gicht und Uratnephrolithiasis mit Allopurinol. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 72, 782 - 784 (1966)
- 90 ZÖLLNER, N., GRIEBSCH, A. et. al.
Klinische Erfahrungen mit dem neuen Uricosuricum Benzbromaron. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 76 (1970)
- 91 ZÖLLNER, N., GRIEBSCH, A., GRÖBNER, W.
Einfluß verschiedener Purine auf den Harnsäurestoffwechsel. Ernährungsumschau Nr. 3, 79 - 82 (1972)
- 92 ZÖLLNER, N., GRIEBSCH, A.
Influence of various dietary purines on uric acid production. Urinary Calculi. Int. Symp. Renal Stone Res., Madrid 1972, pp. 84 - 88 (Karger, Basel, 1973)
- 93 ZÖLLNER, N., GRÖBNER, W.
Influence of Oral Ribonucleic Acid on Orotaciduria Due to Allopurinol Administration. Z. ges. exp. Med. 156, 317 - 319 (1971)

Herrn Professor Dr. med. N. Zöllner danke ich für die Überlassung
des Themas und die Möglichkeit, an seiner Klinik zu arbeiten.

Herrn Dr. med. A. Griebisch danke ich für manchen wertvollen Hinweis.

L e b e n s l a u f

Geboren	24.3.1950 in Wegscheid im Bayerischen Wald
Eltern	Franz Schön, Schreinermeister, Wegscheid Margit Schön, geb. Hartmann, Oberlehrerin
Geschwister	Zwei, geb. 1947 und 1951
Volksschule	1956 - 1960: 4 Klassen Volksschule Wegscheid
Gymnasium	1960 - 1969: 9 Klassen Humanistisches Gymnasium Leopoldinum, Passau
Abitur	28. Juni 1969
Studium	WS 1969/1970 bis Dezember 1975 Stud. Hum. med. an der Universität München
Staatsexamen	19. Dezember 1975
MA-Zeiten	1.1.1976 - 30.4.1976 II. Frauenklinik der Universität München 1.5.1976 - 31.8.1976 Chirurgie, Krankenanstalten des III. Ordens München 1.9.1976 - 31.12.1976 II. Medizinische Klinik der LMU München Innenstadt
Approbation	3. Januar 1977
Familienstand	Verheiratet seit 6.8.1976
Ziel	Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin

